

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1904-1905 — N° 68

---

# HÉMOGLOBINURIE

## PAROXYSTIQUE

ESSAI PATHOGÉNIQUE

---

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Pierre HORNUS**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Toul (Meurthe-et-Moselle), le 24 février 1883.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9

1904



# HÉMOGLOBINURIE

## PAROXYSTIQUE

ESSAI PATHOGÉNIQUE



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1904-1905 — N° 68

---

# HÉMOGLOBINURIE

## PAROXYSTIQUE

ESSAI PATHOGÉNIQUE

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 décembre 1904

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

**Pierre HORNUS**

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Toul (Meurthe-et-Moselle), le 24 février 1883.



LYON, IMPRIMERIE R. SCHNEIDER

Quai de l'Hôpital, 9

1904

# PERSONNEL DE LA FACULTE

MM. LORTET . . . . . DOYEN.  
HUGOUNENQ. . . . . ASSESSEUR.

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU.

## PROFESSEURS

|                                                          |   |                 |
|----------------------------------------------------------|---|-----------------|
| Cliniques médicales . . . . .                            | { | MM. LÉPINE.     |
| Cliniques chirurgicales. . . . .                         |   | BONDET.         |
| Clinique obstétricale et Accouchements. . . . .          | { | BARD.           |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . |   | PONCET.         |
| Clinique des maladies mentales . . . . .                 |   | JABOULAY.       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .              |   | FABRE.          |
| Physique médicale. . . . .                               |   | X...            |
| Chimie médicale et pharmaceutique . . . . .              |   | AUGAGNEUR.      |
| Chimie organique et Toxicologie. . . . .                 |   | PIERRET.        |
| Matière médicale et Botanique. . . . .                   |   | WEILL.          |
| Parasitologie . . . . .                                  |   | MONOYER.        |
| Anatomie . . . . .                                       |   | HUGOUNENQ.      |
| Anatomie générale et Histologie . . . . .                |   | CAZENEUVE.      |
| Physiologie . . . . .                                    |   | BEAUVISAGE.     |
| Pathologie interne. . . . .                              |   | LORTET.         |
| Pathologie externe. . . . .                              |   | TESTUT.         |
| Pathologie et Thérapeutique générales. . . . .           |   | RENAUT.         |
| Anatomie pathologique . . . . .                          |   | MORAT.          |
| Médecine opératoire. . . . .                             |   | TEISSIER.       |
| Médecine expérimentale et comparée. . . . .              |   | X...            |
| Médecine légale . . . . .                                |   | MAYET.          |
| Hygiène. . . . .                                         |   | TRIPPIER.       |
| Thérapeutique. . . . .                                   |   | POLLOSSON (M.). |
| Pharmacologie. . . . .                                   |   | ARLOING.        |
|                                                          |   | LACASSAGNE.     |
|                                                          |   | COURMONT (J.).  |
|                                                          |   | SOULIER.        |
|                                                          |   | FLORENCE.       |

## PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire. . . . . M. DOYON.

## CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

|                                                      |                             |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Clinique des maladies des femmes. . . . .            | MM. POLLOSSON (A.), agrégé. |
| Maladies des voies urinaires. . . . .                | CHANDELUX, —                |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx . . . . . | LANNOIS, —                  |
| Propédeutique médicale . . . . .                     | ROQUE, —                    |
| Propédeutique chirurgicale . . . . .                 | BERARD, —                   |
| Propédeutique de gynécologie . . . . .               | CONDAMIN, —                 |
| Anatomie pathologique . . . . .                      | DEVIC, —                    |
| Hygiène administrative . . . . .                     | ROUX, —                     |
| Thérapeutique générale . . . . .                     | COLLET, —                   |
| Accouchements . . . . .                              | COMMANDEUR, —               |
| Matière médicale . . . . .                           | MOREAU, —                   |
| Embryologie . . . . .                                | REGAUD, —                   |
| Anatomie topographique. . . . .                      | ANCEL, —                    |

## AGRÉGÉS

|                |               |             |                |
|----------------|---------------|-------------|----------------|
| MM. BARRAL.    | MM. BORDIER.  | MM. REGAUD. | MM. GAYET.     |
| PIC.           | COURMONT (P.) | CAUSSE.     | MOREL.         |
| PAVIOT.        | CHATIN.       | ANCEL.      | NEVEU-LENAIRE. |
| NOË-JOSSERAND. | VILLARD.      | CHARVET.    | NICOLAS.       |
| BERARD.        | TIXIER.       | COMMANDEUR. | PATEL.         |
| SAMBUC.        |               |             | PLAUCHU, Ch... |

M. BAYLE, Secrétaire.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. COURMONT (J.), Président; LANNOIS, Assesseur;

MM. PAVIOT et MOREL, Agrégés.

*La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

## A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde  
affection et de ma reconnaissance  
infinie.

## A MES FRÈRES ET SŒURS

## A MES PARENTS

## A MES AMIS

*A mes Maîtres d'Externat :*

Monsieur le Docteur LANNOIS,

PROFESSEUR AGRÉGÉ, MÉDECIN DES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur ROLLET,

PROFESSEUR AGRÉGÉ, CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur TIXIER,

PROFESSEUR AGRÉGÉ, CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

Monsieur le Docteur CARLE.

A MES MAÎTRES MILITAIRES

*A mon Président de Thèse*

Monsieur le Professeur J. COURMONT

PROFESSEUR D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE



## INTRODUCTION

---

L'hémoglobinurie paroxystique a déjà été l'objet de nombreux travaux et les auteurs qui l'ont étudiée se sont tous préoccupés d'en rechercher la nature. Depuis les intéressantes communications qui ont été faites en 1888 et en 1889 à la Société médicale des hôpitaux de Paris, cette question est restée à peu près telle qu'elle apparaissait au cours de l'importante discussion soulevée à cette époque. Cependant quelques auteurs ont récemment nié l'existence de l'hémoglobinurie paroxystique comme type morbide distinct. M. Courtois Suffit, dans le Manuel de médecine, laisse entendre que cette affection sera bientôt rayée de la liste des entités morbides. MM. Vaquez et Marcano pensent que l'hémoglobinurie paroxystique n'est qu'un symptôme. Pour eux, la physionomie si caractéristique de la crise disparaît devant le seul fait de l'hémoglobinurie : il n'existe que deux sortes d'hémoglobinurie, l'une se rattachant au cadre des maladies infectieuses, l'autre, au cadre des intoxications. « L'hémoglobinurie, disent-ils, peut apparaître au cours d'une maladie bien constituée et disparaître pour ne jamais revenir. Elle peut au contraire se manifester par crises plus ou moins espacées, alors que la maladie primitive qui lui a donné naissance s'est déjà en apparence effacée par le temps.

L'hémoglobinurie peut-elle être alors dite paroxystique ? Nous ne le pensons pas. »

Contrairement à ces auteurs, nous pencherions plutôt vers l'existence de l'hémoglobinurie paroxystique comme entité morbide. Ce qui frappe, dans tous les cas de cette affection, c'est la parfaite similitude des symptômes observés au moment des accès chez tous les malades. Les descriptions des divers auteurs mentionnent uniformément : le violent malaise initial caractérisé par un grand frisson ; une sensation de constriction pénible à l'épigastre avec douleur lombaire, courbature dans les membres, nausées et quelquefois vomissements ; le refroidissement et la cyanose des extrémités ; l'émission d'urines colorées présentant une gamme ascendante promptement suivie d'une gamme descendante qui ramène en quelques heures l'urine à sa couleur normale. Tous ces phénomènes constituent un syndrome à peu près constant et qui imprime à cette affection une physionomie si uniforme et si caractéristique.

Nous avons eu la bonne fortune d'observer, dans le service de M. le professeur Courmont à l'hôpital Saint-Pothin, une malade atteinte d'hémoglobinurie paroxystique. Cette malade a suivi la loi commune, et rien dans les détails de ses crises ne mérite d'attirer l'attention. L'histoire clinique de l'affection est trop bien connue, ses symptômes si peu variés en rendent le diagnostic trop aisé pour que nous puissions songer à en compléter l'étude. Mais la nature de cette curieuse maladie, sa pathogénie, restent fort obscures, et quelles que soient les théories invoquées pour expliquer le passage dans l'urine de l'hémoglobine dissoute, on est obli-

gé de faire une large part à l'inconnu. Dans ces conditions, nous avons pensé qu'il y avait quelque utilité à réunir et à discuter, dans leurs détails, les faits qui ont pu être observés minutieusement et dont l'ensemble fournira peut-être, plus tard, les éléments d'une interprétation plus précise.

Notre but n'est pas d'établir une théorie originale. N'ayant observé qu'un seul cas, nous avons cherché à expliquer le symptôme fondamental, l'émission par les urines du pigment sanguin dissous. Notre thèse sera donc une simple contribution à l'étude de la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique : en apportant quelques faits nouveaux, nous rechercherons parmi les hypothèses précédemment émises celle qui nous paraît le plus vraisemblable. Après un exposé sommaire des théories qui ont pour but d'expliquer l'hémoglobinurie paroxystique, nous rapporterons le cas que nous avons observé et les recherches expérimentales qui ont été faites. Nous terminerons en exposant les déductions que nous croyons pouvoir tirer de cette étude.

*Mais avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous tenons à adresser à M. le professeur Courmont l'expression de notre sincère gratitude. C'est à lui que revient l'idée première de ce travail, et si ces modestes pages offrent quelque intérêt, c'est à lui qu'en revient tout le mérite. C'est pour nous un grand honneur que de pouvoir mettre son nom en tête de cet ouvrage, et de lui exprimer toute notre reconnaissance ainsi que notre respectueuse admiration.*

*Nous ne saurions oublier l'accueil qui nous a été fait par M. le docteur André dont la collaboration continuellement prévenante nous a été précieuse, et qui, dans de nombreuses circonstances, ne nous ménagea ni son temps, ni sa peine. MM. Boulud et Morel ont apporté leur part contributive, en cryoscopant les urines et le sérum de notre malade et en dosant les chlorures ; nous leur adressons également nos plus sincères remerciements.*

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### HISTORIQUE

Les premières descriptions bien authentiques d'hémoglobinurie paroxystique ne remontent guère qu'à une quarantaine d'années. Cependant, il est difficile de croire que des faits aussi particuliers aient échappé à l'observation des anciens médecins et quelques lignes de Rayer, de Stewart, de Gergères, de Defer, laissent supposer que ces faits ne leur étaient pas complètement inconnus. En tout cas, l'absence de données microscopiques leur enlève toute précision.

Les auteurs anglais, les premiers, publient des faits complets et indiscutables et rattachent la maladie à une congestion rénale se développant sous l'influence du froid. Harley, en 1865, rapporte la première observation : il s'agissait d'un paludéen qui avait des attaques d'« hématurie intermittente », l'auteur n'hésite pas à les rapporter à l'influence palustre. Peu de temps après, Hassal fait paraître deux observations d'hémoglobinurie à laquelle il donne le nom d'hématurie hivernale, mettant ainsi en évidence l'influence des saisons. Plusieurs auteurs rapportèrent des faits analogues, la plupart s'attachant à démontrer qu'il s'agissait dans ces cas, non pas d'hématurie vraie, mais

d'hémoglobinurie, c'est-à-dire que c'est la partie importante du globule, l'hémoglobine, et non le globule entier qui passe dans l'urine. C'est d'abord Pavy, qui fit cette démonstration en 1872. Peu à peu les observations se multiplièrent et on essaya d'établir la pathogénie de cette affection : en Angleterre, Gull, Murchison, Greenhow, Begbie, Stephen Mackensie, Roberts ; en Allemagne, Kobert et Kuessner, Heubner, Rosenbach, Lichtheim, Ultzmann, Ponfick, Boas : en Italie, Murri ; en Hollande, Van Rossem ; en Russie, Bartels et Botkin.

En France, les premiers faits publiés sont ceux de Clément et de Mesnet, en 1879 et 1880. Peu après, paraît, dans la *Revue mensuelle*, un article de Lépine relatant une observation d'hémoglobinurie paroxystique chez un brightique : la même année, Ramlot réunit, dans une revue critique, les divers travaux parus sur l'hémoglobinurie. L'année suivante, en 1881, Torio fait sa thèse sur un cas d'hémoglobinurie *a frigore* ; Mesnet, la même année, à propos d'une nouvelle observation, met la question au point : son travail marque une date importante dans l'histoire de l'hémoglobinurie paroxystique. En 1884, paraît la thèse de Barriion, sur l'hémoglobinurie essentielle paroxystique. Quelque temps après, Hénocque publiait l'article hémoglobinurie du *Dictionnaire encyclopédique*.

En même temps, l'hémoglobinurie paroxystique ne restait pas un syndrome isolé ; on décrivit l'hémoglobinurie dans diverses maladies infectieuses et dans les intoxications. Déjà d'ailleurs, dans les faits publiés, on pouvait remarquer qu'il y avait des faits d'hémoglo-

binurie paroxystique pure vraiment essentielle, et d'autres où l'hémoglobinurie n'était pas réellement paroxystique, mais bien seulement périodique, comme le fait de Lépine. Winckel et Saudner faisaient paraître leurs travaux sur l'hémoglobinurie des nouveau-nés; Karamitras, Eitner, Neisser, Ponfick, Afanassief, s'occupaient de l'hémoglobinurie toxique. Mais déjà Mesnet, dans son travail qu'il fit paraître en 1884, montrait comment on doit envisager la question et établissait le rapport de cause à effet entre l'action du froid et l'apparition de l'accès d'hémoglobinurie; il séparait nettement tous les états où l'hémoglobinurie est subordonnée à des lésions facilement appréciables et insistait sur le caractère essentiel de l'affection qui est d'apparaître sous forme d'attaques : il constitue en somme l'unité pathologique d'un type clinique bien net, l'hémoglobinurie paroxystique.

En 1888, à la suite d'une observation rapportée par M. le professeur Hayem, s'éleva une importante discussion à la Société médicale des hôpitaux de Paris. La discussion portait principalement sur la pathogénie de l'hémoglobinurie. Un grand nombre de médecins y prirent part, entre autres MM. Albert Robin, Lépine, Millard, Hayem, Bucquoy, Salle. En 1889, Delabrosse présente un travail d'ensemble de la question sous l'instigation de M. Albert Robin.

A la même époque, la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique entre dans une voie nouvelle : quelques auteurs la considèrent comme une maladie nettement infectieuse, et l'étudient surtout au point de vue bactériologique. Les premières observations à ce

sujet, ont été faites par Babès qui, dans une note communiquée à l'Académie des Sciences de Paris, en donna les résultats confirmés plus tard par des communications à la même Académie. Il a étudié une maladie qui frappe les bœufs et qui sévit dans les contrées marécageuses de la Roumanie, sous le nom d'hémoglobinurie du bœuf. Th. Smith, étudiait, de son côté, une maladie des bêtes à cornes qui présente quelques analogies avec l'hémoglobinurie du bœuf. Plus récemment, Kroggius et Hellens ont ajouté à ces faits une série nouvelle en étudiant une épizootie particulière qui règne en Finlande sous le nom d'hémoglobinurie du gros bétail. Enfin, en 1894, M. Lion communiquait à la Société de biologie de Paris, une observation d'hémoglobinurie chez l'homme, avec examen du sang et des différents viscères, qui avait révélé la présence, en assez grande abondance, d'un microbe : le *protéus vulgaris*.

Depuis cette époque, les faits se sont accumulés : en France, Hayem, Giraudeau, Chéron, Potain ; à l'étranger, Hawke, de Renzi, Socor, Bristowe, Hoad, ont fait paraître, à plusieurs reprises, des travaux ou des articles importants sur l'hémoglobinurie paroxystique. Bordet, en 1898, fait connaître ses remarquables recherches sur les hémolysines. Plusieurs auteurs, des Allemands surtout, tentent de les appliquer à la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique, mais n'arrivent qu'à établir des hypothèses, assez captivantes en vérité : les travaux les plus importants sont ceux de Donath et Mannaberg, Mattiolo et Tedeschi. En France, nous citerons la thèse de Pagniez, en 1902. Enfin, en 1903, Camus, dans sa thèse, présente une conception nou-

velle relative à la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique : il n'est plus question d'hémoglobine globulaire, ce sont les muscles qui abandonnent leur pigment, c'est l'hémoglobine musculaire, qui, par l'intermédiaire du rein, passe dans les urines au moment des crises.

---

## CHAPITRE II

---

### THÉORIES PATHOGÉNIQUES

La forme paroxystique de l'hémoglobinurie a, plus que les autres, prêté à des conceptions pathogéniques variées; l'allure plus saisissante de ses manifestations cliniques, l'absence d'un déterminisme étiologique certain ont fait chercher bien loin la cause du phénomène. Comment se produit l'hémoglobinurie? L'hémoglobine se retrouve dans les urines sans qu'il y ait, en même temps, de globules rouges; or, comme cette hémoglobine ne peut provenir que des hématies, il est certain que l'hémoglobinurie doit être précédée de la destruction des globules. Mais où se fait cette destruction? Les globules passent-ils dans l'urine entiers, et subissent-ils seulement à ce niveau une action particulière qui les dissout, ne laissant intacte que l'hémoglobine libre dans l'urine? Ou bien l'hémoglobine quitte-t-elle le globule dans le torrent circulatoire pour se mêler au sérum, et passe-t-elle ensuite directement du sérum dans l'urine? Enfin, le passage de l'hémoglobine du globule dans l'urine se fait-il directement au niveau du rein, grâce à une altération particulière de cet organe? Autant de questions difficiles à résoudre et qui ont fait naître bien des théories : il

est nécessaire pour la clarté de l'exposition que nous les examinons successivement. Nous insisterons particulièrement sur les deux théories qui ont été le plus défendues : la théorie de l'hémoglobinhémie et la théorie rénale, et nous terminerons en signalant les théories actuellement abandonnées ou trop récentes pour avoir reçu de l'expérimentation une confirmation suffisante.

### **I. — Théorie de l'hémoglobinhémie.**

Un grand nombre d'auteurs assimilent l'hémoglobinurie paroxystique aux hémoglobinuries toxiques et expérimentales : ils admettent que dans ces affections il y a d'abord hémoglobinhémie, c'est-à-dire dissolution de l'hémoglobine dans le sérum sanguin, puis hémoglobinurie ou élimination par les reins de cette hémoglobine préalablement dissoute.

Les hémoglobinuries toxiques et expérimentales reconnaissent cette cause sans conteste. On sait, en effet, que certaines substances toxiques peuvent donner lieu à la production d'hémoglobinurie ; c'est ainsi qu'elle a été observée, chez l'homme, dans diverses intoxications telles que l'empoisonnement par l'hydrogène arsénié (Vogel, Eitner), l'acide pyrogallique (Neisser), le toluylène diamine (Affanassiew), enfin, par certains champignons (Bostrom, Ponfick).

Expérimentalement, on a pu reproduire l'hémoglobinurie en provoquant une altération du sang, par exemple par la transfusion du sang d'un animal à un autre d'espèce différente, par les injections intra-vei-

neuses, ou par les injections sous-cutanées d'éther, de glycérine, de sel, d'acides biliaires et d'eau distillée (Ponfick, Bridges); ces substances agissent en détruisant les globules rouges, et avec la plupart, d'ailleurs, on peut reproduire cette destruction *in vitro*. Ponfick les a appelées cythémolytiques ou agents destructeurs des globules rouges.

Une fois l'hémoglobinhémie produite, il faut encore certaines conditions pour que l'hémoglobinurie paraisse. C'est ainsi que si la quantité d'hémoglobine dissoute est trop faible, cette hémoglobine est détruite par le foie, et n'apparaît pas dans l'urine. Pour que l'hémoglobinurie apparaisse, il faut que les globules rouges dissous correspondent au moins au sixième de la masse totale des hématies (Ponfick). D'autre part, si la quantité d'hémoglobine dissoute est en trop forte proportion, les canaux urinifères sont obstrués par des détritits globulaires, et cette oblitération des tubuli peut être si étendue que l'anurie en est la conséquence, et la mort est le résultat de la rétention de l'hémoglobine et de ses dérivés, jointe à celle des produits d'excrétion urinaire. Enfin, il est une autre condition nécessaire dans ces cas à la production de l'hémoglobinurie, c'est que la destruction des globules rouges soit, non seulement abondante, mais rapide; une destruction d'un à deux millions de globules rouges équivalant au cinquième ou même au tiers de la masse totale des hématies n'est pas suivie d'hémoglobinurie, quand elle s'accomplit dans l'espace de quelques jours. L'hémoglobinurie est toujours un phénomène de courte durée, elle atteint son maximum en quelques heures ou même quelques ins-

tants, elle dure rarement plus de vingt-quatre heures, à moins de rechutes. Telles sont les conditions dans lesquelles se produit l'hémoglobinurie dans les intoxications et les expérimentations.

En est-il de même dans l'hémoglobinurie paroxystique? Ya-t-il aussi hémoglobinhémie comme phénomène intermédiaire indispensable à la production de l'hémoglobinurie? Popper avait déjà émis l'idée que le spasme des vaisseaux empêchait la transformation de l'hémoglobine en bilirubine, et avait pour conséquence l'élimination par les reins de l'hémoglobine. Beale, de son côté, émit l'hypothèse que les globules rouges se détruisaient dans les vaisseaux du foie. Mais ces théories n'étant appuyées sur aucun fait certain ne réunirent pas de partisans. Lichtheim, le premier, fit ressortir l'analogie de cette hémoglobinurie et de celle qui suit la transfusion ou qui est provoquée expérimentalement par l'injection d'eau ou de diverses substances dans les veines, et, pour lui, il y a hémoglobinhémie. « Cette interprétation, dit-il, n'est pas une simple hypothèse, elle repose sur plusieurs observations qui démontrent que tous les agents capables de détruire les corpuscules du sang hors de l'organisme, produisent l'hémoglobinhémie lorsqu'ils entrent dans la circulation ». Pour cet auteur les différents symptômes de l'accès d'hémoglobinurie paroxystique sont semblables à ceux observés après la transfusion du sang d'agneau chez l'homme, et, dans ce cas, la dissolution intra-vasculaire des hématies est hors de doute. Toutefois, il reconnaît que le froid ne suffit pas pour expliquer l'hémoglobinhémie; on ne saurait accuser selon lui, le froid de déterminer

la destruction des hématies puisqu'on peut soumettre des animaux bien portants à une réfrigération très intense sans qu'il en résulte une altération des globules rouges.

La théorie de Lichtheim n'était fondée que sur des raisons d'analogie, raisons insuffisantes pour établir un fait aussi insolite. C'est ce que vit le professeur Murri de Bologne, qui arriva pourtant aussi à cette conclusion, que la dissolution des globules ne peut se faire autre part que dans le sang. En effet, l'urine ne peut détruire les globules; de plus, l'ictère que l'on voit survenir assez fréquemment, est manifestement d'origine sanguine, attendu qu'on n'obtient jamais la réaction de Gmelin. Enfin l'examen histologique du sang d'un de ses malades a fourni un troisième argument. Dans ce cas, en effet, les globules présentaient des altérations de forme extraordinaires et telles que de semblables altérations n'auraient été, d'après l'auteur, constatées que deux fois, d'abord par Friedreich dans un cas de leucémie, puis par Laschkewitsch chez un individu atteint de maladie bronzée. La destruction des globules a donc lieu dans les vaisseaux sanguins, et cette dissolution ne peut s'expliquer que par une faiblesse extraordinaire de ces globules. La véritable cause de la maladie se trouve donc dans les organes producteurs de globules rouges : ceux-ci ont une résistance moindre aux agents dissolvants, et c'est l'action de l'acide carbonique et de la basse température qui effectue cette dissolution. L'acide carbonique s'accumule en quantité insolite par suite du ralentissement de la circulation ; le froid agit d'autant mieux sur les tissus superficiels grâce à ce

ralentissement. Murri essaya d'appuyer sa théorie d'une expérience; il fit agir le froid sur une partie limitée du corps, l'oreille ou la main, le reste du corps étant maintenu au chaud. Dans ce cas l'accès ne se développa pas. Mais si on examine au microscope le sang retiré de la région exposée au froid, on trouve que les formes anormales des hématies augmentent considérablement après l'action du froid. Ces phénomènes se produisent hors de l'accès, on peut en conclure qu'ils ont lieu de même pendant l'accès, que la destruction globulaire a son siège dans les vaisseaux et non dans le rein, et que c'est l'application du froid, qui, en entraînant la cyanose et l'abaissement de température en est l'unique facteur.

La théorie de l'hémoglobinhémie devait trouver bientôt des arguments plus positifs à son appui. En effet, on crut constater directement l'existence de l'hémoglobinhémie. Kussner retirant du sang, pendant l'accès, put parfois constater que le sérum était coloré en rouge. De même du Casal trouva le sérum sanguin coloré pendant la crise. Hayem fit la même observation sur le malade de Mesnet.

Ehrlich a donné un fort appoint à cette théorie en réalisant l'expérience suivante : il lie un doigt à sa base et le plonge dans l'eau glacée; au bout de quelques instants s'est produite une hémoglobinhémie locale. Pour le prouver il suffit d'une légère incision : la goutte de sang est reçue dans un tube capillaire ou examinée directement au microscope. Dans le premier cas, on voit que dans le tube le sérum paraît fortement coloré; dans le second, les hématies vues au microscope sont presque décolorées, réduites à l'état d'ombres, nageant

dans un sérum fortement jaune. D'autre part, si le doigt est simplement lié à la base et n'est pas immergé dans l'eau froide, le phénomène ne se produit pas. Il y a donc bien hémoglobinhémie, et la dissolution globulaire se fait dans le réseau superficiel et non dans les organes profonds comme le foie ou la rate. Cette expérience a été reproduite avec succès par M. Lépine qui en a fait un argument sérieux en faveur de la théorie de l'hémoglobinhémie. Pour cet auteur, l'expérience d'Ehrlich est probante parce que les globules sont détruits dans les vaisseaux. M. Rodet a montré que les globules rouges d'un hémoglobinurique retirés par piqûre ne se dissolvaient pas même à 22° C; ce résultat au premier abord paradoxal, s'explique facilement, dit M. Lépine, si l'on réfléchit que les globules rouges sont passés à l'état de cadavres, et que leur résistance au froid a pu augmenter alors qu'ils perdaient leur vitalité. Enfin Salle a retrouvé cet aspect rouge cerise, laqué du sérum, et pour lui l'hémoglobinhémie existe aussi bien dans l'intervalle des accès que pendant leur durée.

Mais on a fait à cette théorie de l'hémoglobinhémie de nombreuses objections dont les principales ont été formulées par M. Hayem. Lorsqu'on cherche à produire expérimentalement de l'hémoglobinurie par un procédé n'altérant pas chimiquement l'hémoglobine, on injecte, en général, de l'eau distillée dans les veines. Dans ces conditions l'hémoglobine ne passe dans l'urine, et encore en faible proportion seulement, que si l'on a soin d'injecter une quantité de liquide considérable. Chez le chien, l'auteur a dû employer une quantité d'eau égale à deux fois la masse totale du

sang, pour voir apparaître un accès de moyenne intensité. Le sérum est alors fortement laqué, il s'est fait une destruction massive de globules rouges. Il faut donc que l'hémoglobinhémie soit très intense pour qu'elle puisse provoquer l'hémoglobinurie. Or, chez les malades, la coloration du sérum peut ne pas être plus forte pendant les accès qu'en dehors d'eux. Ce résultat a été obtenu également par Salle et par Lichtheim contrairement à Kussner et du Cazal qui avaient trouvé le sérum normal dans l'intervalle des crises et rouge pendant l'accès. Il y a des cas même où le sérum était plus coloré dans l'intervalle des accès que pendant la crise.

D'autre part, la déglobulisation après les petits accès et même après des accès intenses, est bien moins grande chez l'homme que chez les animaux soumis aux injections d'eau. On peut donc dire que si l'hémoglobinurie humaine était sous la dépendance de l'hémoglobinhémie, l'affection serait plus anémiante.

M. Hayem fait, de plus, remarquer qu'il est souvent fort difficile de recueillir du sérum humain absolument privé de globules rouges ou d'hémoglobine; il en résulte que les observations dans lesquelles on a trouvé un sérum normal ont une valeur tout autre que celles dans lesquelles on a recueilli un sérum coloré.

On sait que le refroidissement, même peu intense, peut provoquer un accès d'hémoglobinurie, mais il est difficile d'admettre qu'un refroidissement minime détermine ainsi, subitement, la dissolution de l'hémoglobine dans le réseau capillaire cutané et l'hémoglobinurie. Les hématies du malade de Mesnet, que M. Hayem a eu l'occasion d'examiner, ne se dissolvaient pas même

lorsqu'on les soumettait à un froid de 2 degrés. Il est inadmissible, comme le pense M. Lépine, à l'exemple d'Ehrlich, que les globules rouges soient plus vulnérables à l'intérieur des vaisseaux qu'en dehors de l'organisme, car nombre d'observations prouvent précisément le contraire.

Pour toutes ces raisons, M. Hayem est conduit à admettre que dans l'hémoglobinurie vraie il n'y a pas hémoglobinhémie préalable, pour lui, la destruction globulaire se fait *in vitro*. En effet, si on abandonne à lui-même du sang pris pendant un accès, et qu'on le laisse quelques heures dans une éprouvette, on s'aperçoit que le sérum présente une coloration d'autant plus claire qu'on examine une couche plus éloignée du caillot. La coloration rouge cerise du sérum s'observe tout au contact du caillot; mais plus loin, vers les parois du tube, la teinte se rapproche sensiblement de la normale. De sorte que le sérum, au moment juste où il se sépare du caillot, a sa coloration normale. Mais il jouit d'une propriété spéciale qui est celle de dissoudre les globules. Cette propriété existe, mais à un degré beaucoup moindre en dehors des accès, ce qui explique que l'aspect laqué du sérum puisse aussi se remonter à ce moment. Mais il est surtout marqué au moment des accès, c'est là seulement qu'on observe le phénomène si curieux de la redissolution du caillot.

Si, en effet, on agite le tube quatre heures après y avoir versé le sang, on voit le caillot central se redissoudre en totalité, ce qui ne s'observe, dit Hayem, dans aucune autre maladie et le mélange prend une teinte uniforme. Ce phénomène montre bien que le sang est

altéré et que les modifications se font sentir principalement sur les matières albuminoïdes qui concourent à la formation de la fibrine. Il avait déjà été signalé par M. Salle, mais c'est M. Hayem qui l'a nettement mis en lumière. Ce dernier auteur explique les divergences d'opinion entre les auteurs et les résultats contradictoires que lui-même a obtenus, par cette remarque : en été, les premières gouttes de sérum exsudé ont une coloration normale et l'hémoglobine se dissout un peu plus tard ; en hiver au contraire, le sérum est coloré dès le début de sa séparation. D'ailleurs, il suffit que l'absence d'hémoglobinhémie ait été démontrée dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique ; ce cas a beaucoup plus de valeur que ceux où le sérum a été trouvé coloré, et comme la maladie est toujours une en clinique, il doit en être de même pour la pathogénie.

Donc il ne faut pas conclure de l'aspect laqué du sérum dans le tube à l'existence de l'hémoglobinhémie. Cet aspect n'est que secondaire, il se produit hors du corps et l'hémoglobinhémie n'existe vraisemblablement pas dans l'hémoglobinurie paroxystique.

## II. — Théorie rénale.

La destruction des hématies au niveau des reins, ou théorie rénale de l'hémoglobinurie que nous allons maintenant exposer, se fonde sur des arguments très sérieux et c'est elle qui rallie aujourd'hui la majorité des médecins. Elle a été défendue par un grand nombre d'auteurs qui, du reste, interprètent de façon fort différente les phénomènes qui se passent au niveau du rein.

Ici encore, comme pour ce qui concerne l'hémoglobinhémie, nous trouvons toute une classe d'hémoglobinuries symptomatiques dans lesquelles il y a, sans nul doute, un processus rénal. Ainsi, dans un cas de Hayem, il s'agit d'une hémoglobinurie survenant dans le cours d'un rhumatisme articulaire aigu. Il y avait, dans ce cas, néphrite congestive rhumatismale caractérisée par la présence de l'albumine, l'émission de cylindres rénaux et l'excrétion de globules blancs assez nombreux. Un autre cas de Robin a trait à une hémoglobinurie survenue chez une vieille femme urémique et morte de pneumonie. Dans ce cas, il n'y avait pas hémoglobinhémie, et l'autopsie, la première autopsie d'hémoglobinurie, permit de constater les lésions suivantes : néphrite interstitielle ancienne sur laquelle était venue se greffer une congestion rénale énorme.

Mais est-ce à un processus rénal qu'est due l'hémoglobinurie dans l'hémoglobinurie paroxystique ? Bartels de Kiel, Botkin, de Saint-Petersbourg, pensèrent qu'il y avait hyperémie active des reins sous l'influence du froid. Stephen Mackensie rattache à une action vasomotrice la cause de la destruction des globules dans les reins. Selon lui, il y aurait, au moment des paroxysmes, un spasme cutané rejetant le sang dans les viscères et surtout dans les reins en raison de leur vascularisation spéciale. Les globules rouges chassés avec force et se trouvant comprimés dans les glomérules y seraient détruits, et leur matière colorante passerait dans les tubes urinaires.

Rosenbach admet une cause provocatrice telle que le froid, agissant concurremment avec une maladie rénale

plutôt qu'avec une maladie du sang ; il n'a jamais constaté d'altération des globules pendant les accès, ni vu de coloration anormale du sérum ; l'examen des urines lui a toujours révélé la présence de l'albumine avant celle de l'hémoglobine.

M. le professeur Lépine, admet à côté de l'hémoglobinurie paroxystique consécutive à une hémoglobinhémie, une seconde variété de cette affection, cette fois de nature rénale, sans adjonction d'aucun état général. L'affection rénale « constitue alors toute la maladie, l'hémoglobinurie n'étant qu'un épiphénomène ne causant aucun malaise particulier et ne produisant d'autre symptôme que la coloration de l'urine. » Pour le prouver, M. Lépine introduit une canule dans les deux urètres d'un chien. Les deux conduits sont soumis à une pression d'environ 60 centimètres d'un côté avec de l'eau stérilisée et de l'autre, avec de l'urine ammoniacale. Après trois heures de compression, l'urine s'écoulant du côté de l'eau stérilisée est normale, celle s'écoulant de l'autre côté est rouge noir par hémoglobinurie. Comme les globules se conservent bien dans l'urine ammoniacale, ce ne peut être celle-ci qui les a détruits. D'autre part, quand à la suite d'une congestion rénale, les hématies ont passé dans les glomérules, elles se trouvent en contact avec une urine très diluée ou plutôt avec un liquide très riche en eau qui n'est pas encore de l'urine. Et, en général, l'addition à une urine d'une assez grande quantité d'eau la rend capable, à la température de 10°, de détruire en peu de temps les globules rouges. Quand ces derniers arrivent dans les voies urinaires à leur origine, leur dissolution est inévitable;

mais dès qu'une quantité suffisante de plasma a transsudé, ceux qui arrivent échappent à la destruction. Pour expliquer pourquoi chez le plus grand nombre de brightiques, il y a hématurie et non hémoglobinurie, M. Lépine admet, ou bien que les globules ne passent pas à l'origine des voies urinaires, ou bien qu'ils sont accompagnés d'une quantité suffisante de plasma. Ainsi M. Lépine admet que l'hémoglobinurie peut être due à l'hémoglobinhémie ou à un processus rénal.

M. Albert Robin croit pouvoir déclarer, en se fondant sur l'évolution des cas qu'il a observés et sur les lésions trouvées à l'autopsie que « la congestion rénale est la condition locale efficiente de l'hémoglobinurie. » — « Nous ne connaissons pas encore, ajoute-t-il, la réaction intime qui détruit les globules et met l'hémoglobine en liberté, mais nous savons à n'en pas douter, qu'elle est préparée sinon causée par une poussée congestive du côté du rein ; en d'autres termes que la congestion du rein est le premier acte du processus local qui aboutit à l'hémoglobinurie. » Mais alors une objection vient immédiatement à l'esprit et, comme le fait remarquer l'auteur, elle est trop légitime pour ne pas être posée. Pourquoi la congestion rénale qui d'ordinaire produit de l'albuminurie et de l'hématurie, aboutit-elle, dans le cas actuel, à de l'hémoglobinurie ? « Il n'est pas possible d'invoquer les lésions rénales antécédentes, puisqu'on a vu, à maintes reprises, des poussées congestives sur des reins contractés se juger purement et simplement par de l'hématurie vraie. Il y a donc quelque chose de plus que l'état du rein. L'acte rénal, quel qu'il soit, serait impuissant à produire l'hémoglo-

binurie, si la nutrition générale n'avait pas été préalablement intéressée, si les globules rouges du sang n'avaient déjà subi par ce trouble nutritif, un amoindrissement de leur résistance. »

M. Hayem rapporte aussi le passage de l'hémoglobine à une poussée fluxionnelle sur le rein. « Au moment où éclatent sous l'influence du froid, les violentes perturbations vaso-motrices, le sang se porte en abondance dans les organes internes et notamment dans le parenchyme rénal.

« La fluxion du rein se juge, en quelque sorte, tantôt par une décharge d'albumine dissoute, tantôt par une simple poussée d'albuminurie, et il est vraisemblable que cette variabilité dans la solution de la crise dépend, non seulement de l'intensité de la congestion, mais aussi du degré plus ou moins marqué de l'altération du sang ; on peut penser, en effet, que cette altération est de nature à augmenter sous l'influence du refroidissement de la surface du corps et que, par suite, elle est d'autant plus prononcée que ce refroidissement est plus vif et plus durable. Il existerait donc, chez les individus sujets aux accès d'hémoglobinurie paroxystique, une altération permanente du sang et notamment une vulnérabilité particulière des hématies, peut-être aussi une altération des matières albuminoïdes ou des matériaux entrant dans la formation de la fibrine. »

Il semble qu'on puisse résumer l'opinion des auteurs qui ont soutenu la théorie rénale, de la façon suivante : dans l'hémoglobinurie paroxystique, le passage de l'hémoglobine dans l'urine relève d'un processus rénal aidé par une altération du sang d'ordre chimique.

### III. — Autres théories.

Théorie de l'hémoglobinhémie et théorie rénale telles sont les deux théories qui ont été et qui sont encore le plus couramment admises : ce ne sont pas les seules. D'autres théories ont été émises et sérieusement discutées, nous ne pouvons pas les passer sous silence.

A. — La plus ancienne est la *théorie de van Rossem* qui voyait dans l'hémoglobinurie une *hématurie rénale transformée*. Voici l'explication que proposait cet auteur. Il y a congestion rénale avec rupture vasculaire, passage des globules rouges dans les tubuli rénaux et dissolution des globules dans l'urine, au niveau d'une partie quelconque des voies urinaires. Cette dissolution est due à des propriétés spéciales de l'urine qui serait augmentée de densité, et d'autre part contiendrait des oxalates en excès. Van Rossem dans des expériences intéressantes a montré que l'oxalate de soude est capable à petites doses de dissoudre les globules sanguins ; à doses plus fortes il amènerait même la transformation de l'hémoglobine en hématine. Cette théorie, admise d'abord par des médecins distingués, appuyée qu'elle était par des expériences de contrôle, a été bientôt battue en brèche. Mesnet, pense que Van Rossem a observé des cas différents du sien, et il n'admet pas un seul instant qu'il y ait le moindre rapport entre cette fausse hématurie et l'hémoglobinurie. D'ailleurs on devrait retrouver dans l'urine des débris de globules rouges, or on n'en rencontre jamais. Enfin des expériences directes

ont montré le manque de fondement de cette théorie. Si, en effet, comme l'a fait Murri, à une urine rendue dans le cours d'un accès on ajoute du sang en nature, les globules contenus dans celui-ci ne se dissolvent pas, et inversement, lorsqu'à une urine hématurique on ajoute une quantité d'oxalates équivalente à celle contenue dans l'urine des hémoglobinuriques, les globules rouges de l'urine hématurique ne se dissolvent qu'en petite quantité et très lentement. Ces résultats ont été confirmés par Cazeneuve pour l'urine de la malade de M. Clément et par M. Lépine. Aussi cette théorie est-elle complètement abandonnée à l'heure actuelle, elle ne présente qu'un intérêt historique.

B. — Une autre théorie, beaucoup plus récente puisqu'elle a été émise en 1900 par un auteur allemand *Michaelis*, se rattache à celle que nous avons exposée sous le nom de théorie de l'hémoglobinhémie. *Michaelis* a eu l'occasion d'observer une malade qui, à la suite d'une abondante hémorragie intrapéritonéale, présenta une véritable crise d'hémoglobinurie paroxystique. Se basant sur les faits établis depuis les remarquables travaux effectués par Bordet sur les hémoly-sines, l'auteur qui relate cette observation, propose l'interprétation suivante : la résorption de l'épanchement sanguin intrapéritonéal a provoqué au sein de l'organisme la formation d'autolysines, c'est-à-dire *d'hémolysines exerçant une action dissolvante, in vivo, sur les globules de la malade elle-même*. Il y a donc eu hémoglobinhémie et apparition d'un accès d'hémoglobinurie paroxystique. Mais une objection se pose immédiate-

ment : pourquoi les épanchements sanguins qui se produisent dans de semblables circonstances ne déterminent-ils pas toujours la formation d'autolysines provoquant des crises hémoglobinuriques ? L'auteur résout cette difficulté de la façon suivante : pour lui, l'apparition des autolysines détermine une réaction de l'organisme qui, par la formation d'antiautolysines, neutralise rapidement l'action des substances hémolytiques ; c'est grâce à ce mécanisme de défense que les globules ne sont pas dissous, qu'il n'y a ni hémoglobinhémie, ni hémoglobinurie. Mais dans le cas que relate Michaelis l'accès d'hémoglobinurie s'est produit : c'est que la résorption de l'épanchement a été très rapide, l'organisme surpris n'a pu former assez d'antiautolysines pour neutraliser les toxines qui ont ainsi pu exercer sur les globules de la malade leur action dissolvante.

Cette théorie basée sur les propriétés hémolytiques des sérums fut reprise par plusieurs auteurs. Pagniez, dans sa thèse (1902) admet qu'il est difficile de « penser que les différentes substances qu'il a étudiées dans le sérum (alexine, antihémolysine, sensibilisatrice) restent indifférentes dans la production de la crise d'hémoglobinurie paroxystique ». En Allemagne, Donath et Manaberg, Mattiolo et Tedeschi, ont tenté d'apporter à cette thèse une confirmation expérimentale. Leurs recherches ont porté principalement sur les propriétés du sérum et des globules rouges de malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique, pendant la durée des accès ou dans leur intervalle. Contrairement à leur attente, ils ont obtenu des résultats qu'on peut résumer ainsi : pendant les accès, le sérum des malades est moins toxi-

que, son pouvoir hémolytique est abaissé, par contre, les globules rouges présentent une augmentation très nette de leur résistance. Comment expliquer alors les phénomènes d'hémolyse ? Il existe, disent les auteurs, chez les sujets qu'ils ont examinés, une sorte d'équilibre entre la toxicité du sérum et la résistance globulaire. Si, à un moment donné, la toxicité du sérum augmente ou si la résistance des globules diminue, l'équilibre est rompu, l'accès d'hémoglobinurie éclate. L'organisme réagit immédiatement, il neutralise les toxines du sérum en créant des antitoxines qui mettent fin à l'accès. Et si on a trouvé, pendant l'accès, les globules plus résistants, le sérum moins toxique, c'est que les prises de sang ont été faites à un moment où l'accès étant en pleine évolution, les antitoxines avaient commencé leur action.

Un moyen assez simple de contrôler cette thèse serait d'examiner le sang tout au début de l'accès et de chercher à mettre en évidence une diminution de résistance des globules ou un accroissement de la toxicité du sérum : c'est un fait qu'aucune expérience n'a pu établir.

Quoi qu'il en soit, cette pathogénie fût-elle applicable à certains cas d'hémoglobinurie, il semble qu'elle soit bien insuffisante pour expliquer les cas où le sérum des malades en état de crise n'a pas été trouvé teinté par l'hémoglobine.

C. — *Camus*, dans sa thèse, explique ces faits en faisant intervenir une *hémoglobine spéciale, l'hémoglobine musculaire*.

Tous les auteurs, dit-il, s'accordent sur un point, à savoir que l'hémoglobine éliminée par les urines provient toujours des globules rouges. Mais il est dans l'économie d'autres tissus qui renferment de l'hémoglobine; les muscles, en dehors du sang qui les baigne ont leur tissu coloré pour son propre compte par l'hémoglobine, et il semble que le muscle puisse lui aussi jouer un rôle dans la production de l'hémoglobinurie. Après s'être assuré que l'injection intra-veineuse chez le chien d'une solution isotonique de suc musculaire détermine l'hémoglobinurie, l'auteur a vu que la lésion musculaire provoquée chez le même animal par une injection d'eau dans les muscles de la cuisse est suivie également de l'apparition d'hémoglobine dans les urines. Cette hémoglobinurie se distingue de celle qui résulte de la destruction des hématies dans le sang en ce que, contrairement à ce qui se passe dans cette dernière, le sérum n'est pas ou est à peine teinté : en d'autres termes, cette hémoglobinurie ne s'accompagne que d'une hémoglobinhémie très faible ou même nulle. Il faut admettre que l'hémoglobine du muscle traverse le rein plus facilement que celle du sang, ou qu'il existe dans le suc musculaire des substances qui, agissant sur le rein, facilitent le passage de petites quantités d'hémoglobine.

L'auteur, pour confirmer sa théorie, établit un parallèle entre l'hémoglobinurie paroxystique de l'homme et l'hémoglobinurie du cheval. Sans doute, on a retrouvé, chez le cheval, des lésions qui semblent plaider en faveur de la théorie de Camus : les manifestations musculaires sont portées au maximum : contractures, myosites, paralysies, atrophies. Mais nous ne croyons pas qu'on

ait jamais trouvé de lésions semblables chez des malades atteints d'hémoglobinurie paroxystique. De plus, il semble que l'analogie soit bien lointaine entre l'affection du cheval si grave à brève échéance, caractérisée par de multiples lésions, et l'hémoglobinurie paroxystique : un seul symptôme est véritablement commun : l'hémoglobinurie.

D. — *Théorie parasitaire.* — Cette dernière objection peut être également opposée à la théorie parasitaire développée surtout dans une revue générale de M. Barbier (1895). Cet auteur rapporte les cas de maladies à hémoglobinurie observées chez des animaux et dont l'origine parasitaire a été reconnue. M. Babès a étudié une maladie des bovidés connue sous le nom d'hémoglobinurie du bœuf, et qui sévit dans les contrées marécageuses de la Roumanie; il a pu isoler une bactérie spéciale, divisée longitudinalement en deux, et qu'il a appelée hématococcus. Il a trouvé cet organisme dans les globules rouges, dans les œdèmes et dans les capillaires viscéraux. Il a pu en obtenir des cultures, mais difficilement; quant aux inoculations elles ne réussissent aussi que difficilement et si on emploie des doses élevées. Peu après et sans connaître les résultats de M. Babès, un Américain, Smith, observant une maladie analogue du bœuf, trouve, dans le sang, des organismes de forme ovale, doués de mouvements amiboïdes et colorables par le bleu de Loeffler : il les rangea parmi les protozoaires sous le nom de *Pyrosoma Bigeminum*.

Dans l'hémoglobinurie du gros bétail observée en Finlande par MM. Krogus et Hellens, ces auteurs ont re-

trouvé, dans le sang des animaux atteints, des protozaires analogues à ceux de M. Smith. Mais quelle est la maladie dont il est question dans ces différents cas ? Elle est caractérisée par de l'abattement et de la fièvre, de l'albuminurie au début, puis de l'hémoglobinurie, une anémie rapide, et la mort arrive en deux ou trois jours en hyperthermie et avec affaiblissement du cœur. Les lésions anatomo-pathologiques observées sont très complexes. Il ne semble pas qu'il y ait, en dehors de l'hémoglobinurie, d'analogie bien étroite entre cette affection si grave des bovidés et l'hémoglobinurie paroxystique. Néanmoins, M. Barbier n'hésite pas à conclure, qu'il faut penser à la possibilité d'un parasite sanguin plus ou moins analogue à l'hématozoaire de Laveran.

D'autre part, M. Lion, dans une communication à la Société de biologie en 1894, relate l'observation d'un homme qui fut pris d'accès d'hémoglobinurie, et qui mourut au bout de quatre à cinq jours. L'hémoglobinurie disparut peu de temps avant la mort. L'autopsie révéla une néphrite aiguë et une infection par le *proteus vulgaris* qu'on trouva dans le foie, les reins, la rate. Dans ce cas, il s'agit encore d'une maladie générale infectieuse ayant présenté parmi ses symptômes des poussées d'hémoglobinurie, et non de la véritable hémoglobinurie paroxystique. Les recherches bactériologiques chez les individus atteints d'hémoglobinurie paroxystique sont d'ailleurs restées infructueuses. L'examen du sang, fait par MM. Hayem et Lesage, dans un cas, n'a donné aucun résultat; de même le sangensemencé par MM. Siredey et Garnier n'a pas donné de cultures.

Nous avons terminé l'exposé des théories par lesquelles de nombreux auteurs ont voulu tour à tour expliquer l'apparition dans l'urine du pigment sanguin dans l'hémoglobinurie paroxystique. Comme nous l'avons vu, deux d'entre elles sont surtout admises : la théorie de l'hémoglobinhémie et la théorie rénale : c'est sur elles que nous nous sommes guidé dans l'étude du cas que nous avons observé et dont nous allons maintenant relater l'histoire.

---

## CHAPITRE III

---

### OBSERVATION PERSONNELLE ET RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

#### I. — Observation

(N° 1838 de la collection J. Courmont.)

##### **Ancienne syphilis. Hémoglobinurie paroxystique.**

C..., Marie, couturière, âgée de 40 ans, entre à Saint-Pothin, salle Sainte-Marthe, le 9 mai 1904, et fait plusieurs séjours successifs; elle est encore dans le service fin novembre 1904.

*Antécédents héréditaires.* — Père mort de pneumonie. Mère morte à la Charité d'une opération gynécologique. Un frère et une sœur en bonne santé. Pas de frère ou de sœur morts.

*Antécédents personnels.* — Mariée deux fois. Premier mari mort d'accident (noyé). Son deuxième mari est atteint de syphilis et la contagionne il y a 6 ans. Trois enfants du premier mari tous bien portants. Trois enfants du deuxième tous morts en bas âge, deux de méningite, un de diarrhée.

Santé généralement bonne. Rien dans la première enfance. A 10 ans fièvre typhoïde grave et longue, mais sans complications. Réglée à 13 ans normalement. Pas de rhumatisme, pas de paludisme.

Les trois premiers accouchements se sont bien passés, les trois derniers au contraire ont été tous défectueux (hémorragies, etc.)

Depuis sa syphilis elle se porte mal. Elle présente encore aux jambes des éruptions papuleuses indélébiles.

*Affection actuelle.* — En mai 1901, apparaît la première crise absolument typique, brusquement, après un grand frisson, et se terminant par des sueurs. Les urines sont presque immédiatement noires. Les douleurs lombaires consécutives sont notables. Elle entre à l'Hôtel-Dieu (service de M. le docteur Mouisset) où l'on constate une grande quantité d'albumine dans les urines, et une teinte subictérique des téguments qui apparaît à chaque crise.

A partir de ce moment, la maladie s'installe, absolument classique, avec des crises plus fréquentes l'hiver, car elles sont nettement influencées par le froid et la fatigue.

Depuis son entrée dans le service, 9 mai 1904, on ne note que les caractères absolument classiques de l'hémoglobinurie paroxystique. Il suffit de faire descendre la malade au froid ou de lui mettre un morceau de glace dans la main pour provoquer une crise. Le frisson est très violent, apparaît brusquement, dure un quart d'heure environ, après quoi les urines sont presque brusquement marc de café; puis la malade se calme, a un stade de sueur, et progressivement, les urines s'éclaircissent, elles reprennent en quatre ou cinq heures leur teinte normale. Il y a alors un peu d'ictère, très net aux conjonctives, et des douleurs lombaires très accusées.

L'examen microscopique ne montre pas de globules sanguins. L'épreuve du gaïac est positive. L'examen spectroscopique montre le spectre de l'hémoglobine et de la méthémoglobine. L'albumine se montre de façon intermittente au moment des crises.

Fréquemment, après une crise, sans que la malade se remette au froid, simplement si elle se lève, les urines redeviennent noires et le restent pendant plusieurs jours sans aucun frisson ni symptômes généraux. La malade présente alors des vertiges et une grande faiblesse. Un séjour de vingt-quatre heures au lit fait redevenir les urines normales.

*L'examen des organes donne :*

*Cœur* : rien d'anormal sauf un premier bruit un peu traînant. Pas de souffles anémiques.

*Poumons* : normaux.

*Appareil digestif* : normal. Cependant quelques vomissements par suite de migraine ; constipation habituelle.

*Foie* : normal.

*Rate* : nettement hypertrophiée, appréciable à la percussion et à la palpation. La palpation à ce niveau est nettement douloureuse.

*Système nerveux* : normal.

*Température* : normale, sauf parfois 38°,1 à 38°,2 après le frisson, s'accompagnant d'un abaissement qui peut aller jusqu'à 36°,4.

## II. — Recherches expérimentales.

Ces recherches ont été faites à plusieurs reprises pendant les divers séjours hospitaliers de la malade. Elles ont été facilitées par la bonne volonté avec laquelle celle-ci s'est toujours soumise aux manœuvres, parfois peu agréables, qui avaient pour but de déterminer chez elle des crises d'hémoglobinurie paroxystique. Voici le dispositif qui a été mis en œuvre :

La malade étant assez sensible au refroidissement, il suffisait, quand le temps était assez frais, en automne par exemple, de l'exposer pendant quelques instants et de bon matin, à la température extérieure, pour provoquer un accès. Mais, en été, il a fallu recourir à des moyens plus actifs, et la malade n'est entrée en état de crise qu'après une assez longue station dans un courant d'air, les pieds dans un bain d'eau glacée ; le refroidissement des extrémités supérieures agissait moins bien.

Les crises se sont toujours déroulées suivant le même processus, la malade a présenté les symptômes que décrivent tous les classiques. Nos recherches ont porté principalement sur l'état du sang et des urines pendant les crises et dans leur intervalle. Nous allons, maintenant exposer les résultats que nous avons obtenus.

#### A. — GLOBULES ROUGES

Leur *nombre* est nettement diminué après les accès. Les numérations qui ont été faites dans les services de de M. Mouisset ou de M. Courmont révèlent parfois un abaissement considérable de leur quantité : nous n'en voulons pour preuve que les résultats suivants :

|                     |           |
|---------------------|-----------|
| 10 mars 1903 N =    | 2.976.000 |
| Valeur globulaire = | 0,52      |
| 15 mars 1903 N =    | 2.623.000 |
| Val. glob. =        | 0,63      |
| 16 avril 1903 N =   | 3.317.000 |
| Val. glob. =        | 0,44      |

La dernière numération faite le 23 novembre 1904 a donné :  
N = 3.348.000

En dehors des accès la diminution des globules était peu appréciable.

Le sang examiné au bleu de Borel ne montre aucun *parasite*; les hématies sont très déformées et prennent très mal la couleur par places.

M. Barjon examine lui-même le sang, par la méthode Regaud-Barjon; les *déformations globulaires* sont les suivantes : un quart environ des globules sont aplatis en disque et prennent mal la couleur; mais en somme les déformations sont moins accusées que

dans la chlorose. Les hémato blasts sont agglutinés par place, ils sont assez nombreux.

Les globules rouges sont certainement *très friables*, le seul fait de la redissolution du caillot, signalée pour la première fois par M. Hayem et qui s'est produite au cours des expériences faites par M. Courmont, en est une preuve. Cependant, comme nous le verrons plus loin, la recherche des phénomènes d'hémolyse n'a pas montré que les globules soient particulièrement sensibles à l'action des sérums hémolytiques. Ces résultats négatifs ont été obtenus même quand on a essayé l'action du sérum de la crise sur les globules rouges pris au même moment. Il n'y a donc pas de sensibilisatrice spéciale au moment de la crise.

## B. — GLOBULES BLANCS

L'examen fait à l'entrée de la malade donne les résultats suivants :

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| Polynucléaires neutrophiles . . . | 44,2 pour 100 |
| Mononucléaires . . . . .          | 26,5 pour 100 |
| Lymphocytes . . . . .             | 26,6 pour 100 |
| Polynucléaires éosinophiles . . . | 1,7 pour 100  |

En somme, il y a *mononucléose* très nette, sans myélocytes.

Un second examen pratiqué récemment (24 novembre 1904), au moment d'une crise, n'a pas donné les mêmes résultats :

|                                       |             |
|---------------------------------------|-------------|
| Polynucléaires neutrophiles . . . . . | 70 pour 100 |
| Mononucléaires . . . . .              | 17 pour 100 |
| Lymphocytes . . . . .                 | 10 pour 100 |
| Polynucléaires éosinophiles . . . .   | 3 pour 100  |

La numération totale a donné le chiffre de 3.800 par millimètre cube.

### C. — HEMOGLOBINÉMIE

L'étude de cette question, qui présente tant d'intérêt puisque c'est autour d'elle que s'agite le débat relatif à la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique, nous a conduit aux résultats suivants :

a) Les premières recherches faites pour établir la coloration du sérum sanguin pendant les crises et dans leur intervalle, l'ont été suivant les procédés employés par tous les auteurs. L'examen n'a jamais porté sur du sang pris au doigt. Après désinfection soignée des téguments, une ponction est faite au niveau d'une veine du pli du coude, à l'aide d'une aiguille stérilisée munie d'un tube de caoutchouc ou adaptée à une seringue. Le sang, recueilli dans une éprouvette également stérilisée, est placé dans une glacière et abandonné à lui-même. Le caillot provenant d'une saignée, pendant la crise, se forme, et laisse exuder un sérum dont la coloration rouge cerise indique nettement la production du phénomène bien connu sous le nom de laquage du sérum, et cela en fort peu de temps.

En employant, en dehors des crises, le même procédé opératoire, on a constaté parfois que le sérum, laissé au contact du caillot, prenait la même teinte, un peu moins foncée peut-être que dans le cas précédent et plus lentement.

b) Dans une seconde série d'expériences, le sang retiré de la veine, au lieu d'être abandonné à lui-même

me, est presque immédiatement centrifugé. Le sang retiré au moment d'une crise présente alors un sérum légèrement laqué; la teinte rosée de ce sérum augmente dans les heures qui suivent.

Sur le sang pris en dehors des crises, les mêmes phénomènes n'ont pas pu être nettement établis.

c) Enfin, dans une troisième série d'expériences, le sang pris au moment d'une crise a été additionné d'une petite quantité de formol à 40 pour 100, ou formaline, qui a la propriété de fixer les globules et d'empêcher leur dissolution. M. André prend deux tubes à centrifuger :

Dans l'un, on met 6 cc. d'eau salée, 1 cc. de formaline et une petite quantité de sang : en d'autres termes, le sang, à la sortie de la veine, est recueilli dans un mélange d'eau salée et de formaline. Le tout, centrifugé immédiatement, montre que le sérum est absolument incolore.

Dans l'autre tube à centrifuger, on met également 6 cc. d'eau salée; le sang est recueilli dans cette solution. On attend quinze minutes environ et on ajoute 1 cc. de formaline. On centrifuge alors et le sérum qu'on isole présente une coloration rose légère, mais très nette.

Il n'y a donc pas d'hémoglobinhémie *in vivo*; celle-ci se produit très rapidement *in vitro*, mais après la sortie du sang des vaisseaux. C'est la confirmation de la théorie de Hayem.

#### D. — CAILLOT

Le sang recueilli en dehors des crises se coagule normalement : le caillot présente son aspect habituel.

Au moment des crises, la coagulation semble se faire plus vite, mais le caillot, tout en abandonnant une grande quantité de sérum, est mal coagulé, comme boueux et se dissocie très facilement.

E. — PROPRIÉTÉS HÉMOLYTIQUES DU SÉRUM DE LA  
MALADE

Nous avons cherché, à diverses reprises, si le sérum de la malade, recueilli entre les crises d'hémoglobi-nurie ou dans le cours d'une crise, avait un pouvoir hémolytique sur les globules rouges d'un sujet normal ou sur les propres globules de la malade.

Le procédé employé par M. André a été le suivant :

Dans une série de petits tubes, on mettait 20 gouttes d'une solution de chlorure de sodium à 7/1000, une goutte du sérum à essayer et une quantité variable du sang sur lequel on voulait expérimenter l'hémolyse. Le sang à essayer était sous forme d'une solution à 1/40 de sang pur dans de l'eau salée à 7/1000. Dans ces conditions, une goutte de sérum se trouvait, dans chaque tube, en présence de 1-2-4 gouttes de solution de sang à 1/40.

Des essais précédents avaient montré que cette méthode donne des résultats comparables à eux-mêmes. L'avantage de ce procédé est d'exiger très peu de sérum, ce qui est indispensable lorsqu'on veut faire des essais réitérés.

1° Essai du sérum du sang recueilli entre les crises sur des globules rouges normaux.

(Dans chaque tube on met 20 gouttes de sérum arti-

ficiel; une goutte de sérum, n gouttes de solution de sang normal au 1/40 dans l'eau salée.)

|        |    |        |      |      |        |   |                  |
|--------|----|--------|------|------|--------|---|------------------|
| Tube 1 | 1  | goutte | sol. | sang | normal | = | Résultat négatif |
| Tube 2 | 2  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 3 | 3  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 4 | 4  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 5 | 6  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 6 | 8  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 7 | 12 | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 8 | 16 | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 9 | 30 | —      | —    | —    | —      | = | — —              |

Les résultats sont donc entièrement négatifs : le sérum de la malade ne présente, entre les crises, aucun pouvoir hémolytique sur les globules rouges normaux.

2° Essai du sérum du sang recueilli pendant la crise sur les globules rouges normaux.

Cet essai a été fait trois fois, les 28 mai, 24 octobre, 8 novembre 1904.

(Même dispositif que pour l'expérience précédente.)

|           |    |        |      |      |        |   |                  |
|-----------|----|--------|------|------|--------|---|------------------|
| Tube 1    | 1  | goutte | sol. | sang | normal | = | résultat négatif |
| Tube 2    | 2  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| Tube 3    | 3  | —      | —    | —    | —      | = | — —              |
| . . . . . |    |        |      |      |        |   |                  |
| Tube 6    | 12 | —      | —    | —    | —      | = | — —              |

Enfin on fait agir 9 gouttes de sérum de la malade sur 2 gouttes de sang normal : l'hémolyse ne se produit pas.

3° Essai du sérum du sang recueilli entre les crises sur les globules rouges de la malade également entre les crises.

Le dispositif expérimental analogue aux précédents n'a donné que des résultats négatifs.

4° Essai du sérum du sang recueilli pendant la crise sur les globules rouges de la malade à l'état normal.

Tous les résultats ont été négatifs.

5° Essai du sérum pris entre les crises sur les globules rouges de la malade en période d'accès.

Résultats négatifs.

6° Essai du sérum recueilli pendant les accès sur les globules rouges de la malade pendant la même crise.

C'est la seule expérience qui ait donné un résultat positif, mais ce résultat est si minime qu'on ne peut lui accorder une importance réelle. La mise en présence d'une goutte de sérum de la malade et d'une goutte de solution de sang au 1/40 de la même malade a déterminé une légère hémolyse qui ne s'est d'ailleurs plus produite lorsqu'on a mis 2 gouttes de sang au contact d'une goutte de ce même sérum.

Nous pouvons dire, *en résumé*, que, dans toutes ces expériences, il ne s'est, à aucun moment, produit de phénomènes d'hémolyse appréciable. Si donc il y a hémoglobinhémie, on ne peut l'expliquer uniquement par l'intervention de substances hémolytiques et sensibilisatrices.

#### F. — CRYOSCOPIE ET DOSAGE DU CHLORURE DE SODIUM DES URINES AU MOMENT DE LA CRISE.

Au moment de la crise les urines deviennent rapidement très pauvres en chlorure de sodium et leur point cryoscopique se modifie sensiblement. Voici, par exemple, une expérience faite le 14 novembre.

8 h. 30 matin. La malade est sondée, la vessie complètement vidée. Les urines sont claires, normales.

$$\Delta : - 1^{\circ},57$$

La richesse en NaCl par litre est de 3 gr. 27.

La malade est envoyée à la cour. A 9 heures très léger frisson.

Les urines sont encore claires (toutes les urines de cette expérience sont obtenues par sondage).

$$\Delta : - 1^{\circ},17$$

NaCl par litre tombe à 2 gr. 92

9 h. 40. Grand frisson. Urines très foncées.

$$\Delta : - 1^{\circ},52$$

NaCl par litre : 2 gr. 69

Voici d'ailleurs un tableau indiquant la suite des opérations comparée à la teinte des urines. On remarquera que les urines L du lendemain matin, redevenues très foncées sans frisson n'ont pas cette pauvreté en chlorures.

| URINES  | HEURE | SYMPTOMES      | TEINTE         | $\Delta$ | NaCl P. LITRE |
|---------|-------|----------------|----------------|----------|---------------|
| 14 nov. |       |                |                |          |               |
| A       | 8.30  | rien           | normale        | - 1,57   | 3 gr. 27      |
| B       | 9     | léger frisson  | id.            | - 1,17   | 2 gr. 92      |
| C       | 9.40  | grand frisson  | très foncée    | - 1,52   | 2 gr. 69      |
| D       | 10.15 | fin du frisson | maxima         | - 1,32   | 2 gr. 80      |
| E       | 10.45 | chaleur        | très foncée    | - 1,32   | 2 gr. 60      |
| F       | 11.15 | id.            | id.            | - 1,57   | 2 gr. 34      |
| G       | Midi  | fin            | moins foncée   | - 1,52   | 2 gr. 45      |
| H       | 1     | rien           | moins colorée  | - 1,50   | 2 gr. 10      |
| I       | 2     | id.            | un peu colorée | - 1,27   | 1 gr. 63      |
| J       | 3     | id.            | normale        | - 1,42   | 1 gr. 63      |
| K       | 5     | id.            | id.            | - 1,57   | 1 gr. 86      |
| 15 nov. |       |                |                |          |               |
| L       | 9.30  | id.            | très foncée    | - 1,62   | 4 gr. 68      |

D'autres fois nous avons fait des expériences moins suivies mais qui ont donné des résultats encore plus nets.

*Expérience du 10 novembre 1904.*

Les urines ont été recueillies directement, sans sondage.

| URINE | HEURES | SYMPTOMES     | TEINTE      | $\Delta$ | NaCl     |
|-------|--------|---------------|-------------|----------|----------|
| A     | 8      | rien          | normale     | — 1,37   | 4 gr. 97 |
| B     | 9      | gros frisson  | rosée       | — 0,92   | 4 gr. 45 |
| C     | 9.30   | état de crise | très foncée | — 0,89   | 2 gr. 74 |
| D     | 10     | fin de crise  | très foncée | — 0,75   | 4 gr. 81 |

Les urines examinées fréquemment en dehors des crises ont toujours donné une cryoscopie moyenne de — 1°,35.

avec 3 gr. 50 à 4 gr. 50 de NaCl

Parfois

$\Delta$  : — 1°,90

NaCl : 8 gr. 76 par litre

(Les analyses et examens cryoscopiques qui n'ont pas été faits par M. Morel l'ont été par M. Boulud, pharmacien de l'Antiquaille.) En résumé, il résulte très nettement ce fait que, dès le début de la crise, et même avant que l'urine soit très teintée, le rein laisse beaucoup moins passer les chlorures, et que cet état va en s'accroissant jusqu'à la fin de la crise. Les urines peuvent redevenir teintées le lendemain avec une richesse normale en chlorures. Il est vrai que dans ce cas, il y a un mélange de deux urines : urine à hémoglobine et urine salée.

#### G. — CRYOSCOPIE ET DOSAGE DU CHLORURE DE SODIUM DU SÉRUM

Ces recherches donnent des résultats tout à fait différents suivant le moment de la crise où le sérum est re-

cueilli. Il semble qu'il y ait dans le sérum des modifications en sens inverse de celles des urines : c'est-à-dire que le point cryoscopique s'abaisse et que la richesse en chlorures augmente. Mais cet état paraît très passager ce qui ne doit pas nous étonner, vu la rapidité avec laquelle se fait la régulation de la richesse moléculaire des humeurs. Ces expériences ont été faites, tantôt par M. Morel, tantôt par M. Boulud, sur du sérum provenant de saignées faites à la seringue au pli du coude : ce sérum a été tantôt centrifugé, tantôt recueilli après coagulation spontanée du caillot à la glacière.

Dans l'expérience du 14 novembre, une première saignée est faite correspondant à l'urine A, c'est-à-dire avant la crise :

$$\Delta : - 0^{\circ},57$$

$$\text{NaCl} : \quad 3 \text{ gr. } 6 \text{ par litre}$$

A noter que le caillot contenait 6 gr. 3 de NaCl par kilogramme.

On fait une deuxième saignée entre les urines C et D (voir le tableau) c'est-à-dire au début du grand frisson :

$$\Delta : - 0^{\circ},53$$

$$\text{NaCl} : \quad 3 \text{ gr. } 5 \text{ par litre}$$

$$\text{Dans le caillot NaCl} : \quad 5 \text{ gr. } 2 \text{ par kilogramme}$$

Il semblerait d'après ce premier examen que le sérum comme l'urine contient peu de NaCl pendant la crise. Mais dans une expérience faite le 10 novembre, le sérum avant la crise correspondant aux urines A (voir tableau) offre :

$$\text{NaCl} : \quad 8 \text{ gr. } 30 \text{ par litre}$$

et une saignée au début de la crise donne la dose très considérable de 27 gr. 42.

Ce chiffre considérable était assez étonnant et nous aurions voulu confirmer par une seconde expérience ce premier résultat. Le dosage pratiqué par M. le professeur agrégé Morel n'avait été fait que sur une quantité relativement faible (8 grammes environ) de sérum. Une seconde recherche n'a pas confirmé le résultat, il s'agit là, sans doute, d'un phénomène passager qui se dissipe très rapidement.

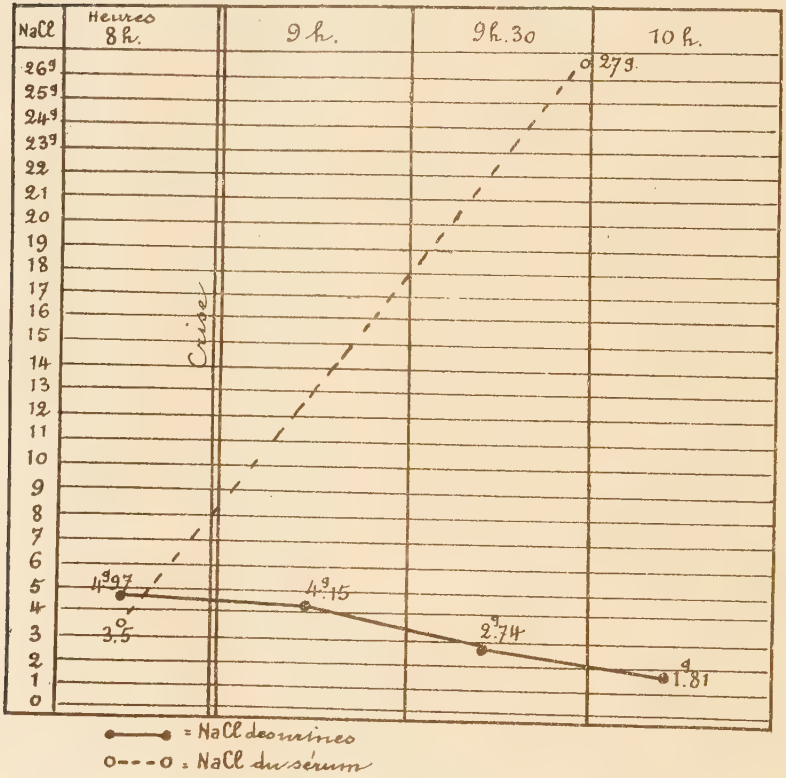
D'autres fois, on examine le sérum en dehors des crises. On trouve :

$$\begin{array}{ll} \Delta : & - 0^{\circ},60 \text{ avec} \\ \text{NaCl} : & 5 \text{ gr. } 84 \text{ par litre} \end{array}$$

Une autre fois, le 28 mai, M. Boulud trouve une cryoscopie de  $-0^{\circ},80$  pour le sérum en état de crise. Il est vrai qu'il trouve le même chiffre une autre fois avant la crise.

En somme, il est certain qu'il y a chez cette malade des troubles très considérables, mais très variables, dans le point cryoscopique du sérum et dans sa richesse en chlorure de sodium. Il semble bien qu'au moment de la crise il y ait une rétention considérable mais très passagère des chlorures dans le sérum. Par contre, le point cryoscopique du sérum est parfois très abaissé en dehors des crises. Il y a donc là des troubles dans la richesse moléculaire du sérum dont les lois sont difficiles à préciser. En moyenne le point cryoscopique de ce sérum à l'état normal, c'est-à-dire en dehors des crises, oscille

autour de  $-0^{\circ},65$  avec 5 à 6 grammes de NaCl par litre.  
Nous pouvons résumer nos recherches dans le tableau  
suivant :



## CHAPITRE IV

---

### ESSAI D'INTERPRÉTATION PATHOGÉNIQUE

Il nous reste à examiner les faits que nous venons de relater, et à rechercher quelles conclusions nous pouvons en tirer au point de vue de la pathogénie des accès d'hémoglobinurie paroxystique. Notre intention n'est pas d'étayer sur ces faits une théorie nouvelle expliquant tous les cas de cette étrange maladie qui est encore si mal connue. L'unité morbide de cette affection n'est pas assez nette, et nous ne voudrions pas, nous basant sur une seule observation, soutenir qu'il n'y a pas là un syndrome dont les causes, dont le mécanisme intime puissent varier avec chaque malade. Nous voulons seulement insister sur quelques points, attirer sur eux l'attention des auteurs qui, plus tard, étudieront ce sujet, et pourront peut-être, aidés des recherches que nous avons exposées, élucider cette délicate question. Nous avons volontairement restreint le sujet de notre étude, et nous n'insisterons que sur les quelques faits qui, par leur nouveauté et leur précision scientifique, nous ont paru présenter un réel intérêt : tout le mérite en revient aux maîtres qui ont bien voulu nous aider à effectuer ce travail.

Nous avons passé assez rapidement sur l'étude des

leucocytes. Il semble, comme l'ont déjà remarqué de nombreux auteurs, qu'il y ait dans le sang, au moment des accès, une légère augmentation de tous les globules blancs. Une analyse des différents éléments a révélé une mononucléose passagère très nette sur laquelle nous n'avons pas voulu insister. Il est prouvé, en effet, que la syphilis suffit à augmenter dans le sang la proportion des mononucléaires, et notre malade étant atteinte de cette affection il eût été difficile de préciser laquelle des deux maladies, syphilis ou hémoglobinurie paroxystique était la cause de cette altération du sang.

Quant aux globules rouges, les résultats que nous avons trouvés sont conformes à ceux que signalent la plupart des auteurs qui, avant nous, ont étudié l'hémoglobinurie paroxystique. Les accès déterminent chaque fois une diminution sensible du nombre des hématies. Les altérations que présente leur forme générale semblent indiquer une altération de leur résistance. Ce fait, joint à la teinte subictérique qui colore les téguments de la malade après chaque crise, à l'hypertrophie très nette de la rate, nous permet d'admettre que le pigment éliminé par les urines a bien une origine nettement globulaire. La théorie de Pagniez, qui place dans les muscles l'origine de l'hémoglobine qui vient colorer les urines, ne peut pas s'appliquer à notre cas. Sans doute, la malade que nous avons observée a présenté des frissons, de la courbature, de la rachialgie, mais ces phénomènes ont bien vite disparu, ils ont pour ainsi dire cessé avec la crise. Nous ne pouvons pas admettre qu'ils aient déterminé des lésions musculaires profondes, comparables à celles qu'il faut provo-

quer chez le chien pour amener dans les urines l'apparition d'un pigment anormal. Notre malade a d'ailleurs présenté des urines teintées par l'hémoglobine en dehors des véritables accès. Nous reconnaissons qu'il faut attribuer au sang une assez large part dans la série des processus qui précèdent, chez notre malade, l'apparition de l'hémoglobinurie, mais nous ne croyons pas que tout se passe au niveau de l'appareil circulatoire. Sans doute, les hématies présentent une diminution de leur résistance, les altérations de leur forme mises en évidence par M. Barjon suffisent à le montrer ; mais comment expliquer leur dissolution dans le sang ?

Y a-t-il sécrétion de substances hémolytiques spéciales ? Les recherches que nous avons rapportées montrent que l'explication donnée par les auteurs allemands ne s'applique pas à notre cas. C'est vainement, qu'on a cherché à mettre en évidence une hémolysine aidée ou non d'une sensibilisatrice spéciale dans le sérum de notre malade. A aucun moment, ni pendant les crises, ni dans leur intervalle, ce sérum n'a provoqué d'hémolyse sur les globules normaux ni sur les globules de la malade elle-même, fût-elle en état de crise.

Devons-nous, jusqu'au bout, suivre les auteurs allemands, et admettre la formation d'une antihémolysine qui neutralise les hémolysines formées au début de la crise, et empêche ainsi de mettre ces dernières, en évidence ? Cette hypothèse nous semble contestable, d'autant plus que les auteurs eux-mêmes qui la proposent reconnaissent qu'ils n'ont jamais pu en avoir la moindre confirmation expérimentale.

D'ailleurs, la formation de ces hémolysines fût-elle

prouvée, il nous paraît impossible d'admettre qu'elles exercent, dans notre cas, leur action au niveau du torrent circulatoire même, c'est-à-dire dans les vaisseaux. L'examen du sérum pris au moment des crises, ou dans leur intervalle, a montré qu'il n'y avait dans aucun cas hémoglobinhémie; à aucun moment l'hémoglobine globulaire n'est dissoute dans le sérum du sang circulant dans les vaisseaux en quantité suffisante pour lui communiquer une coloration appréciable. Sans doute, lorsqu'après ponction d'une veine on abandonne à lui-même le sang recueilli, le sérum qui se sépare du caillot présente la teinte rubis signalée par des observateurs aussi autorisés que MM. Salle, Rodet, Lépine, Du Cazal. Le sérum du sang pris entre les crises a, lui-même, mais moins nettement en vérité, présenté une coloration. Mais, il y a là une cause d'erreur, qu'a bien mise en évidence M. le professeur Hayem, et qui est due au phénomène de la redissolution du caillot. Déjà, si on active la séparation du sérum par un procédé quelconque, la centrifugation, par exemple, on voit que la coloration est moins accusée. Mais si, comme l'a fait remarquer M. André, on fixe, dès leur sortie des vaisseaux, les globules par le formol, sans laisser à cette substance le temps d'agir comme décolorant, le sérum, séparé par centrifugation, ne présente plus que son aspect normal. La coloration du sérum se produit bien en grande partie hors des vaisseaux, et la seconde partie de l'expérience de M. André confirme nettement ce résultat. Si on attend dix minutes pour ajouter au sang la quantité de formol nécessaire, et qu'on centrifuge, le sérum ainsi obtenu a une teinte net-

tement rosée. Cette expérience, renouvelée à plusieurs reprises, a toujours fourni les mêmes résultats, et nous pouvons conclure que, dans notre cas, l'hémoglobinhémie n'existe pas *in vivo* : c'est un phénomène secondaire qui se produit *in vitro*.

La théorie de l'hémoglobinhémie, telle que nous l'avons exposée, ne suffit donc pas à expliquer, chez notre malade, l'apparition de l'hémoglobinurie, et nous avons cherché si le rein ne joue pas, dans la production de ces crises, le rôle important que lui ont attribué de nombreux auteurs. Quelques autopsies faites au cours d'hémoglobinuries toxiques ou expérimentales avaient mis en évidence des lésions rénales. Mais pour savoir si, au cours de l'attaque d'hémoglobinurie paroxystique, les lésions rénales sont celles qu'on a signalées dans les autres variétés d'hémoglobinurie, il manquait une autopsie où, la mort étant survenue pendant la crise, on put surprendre la lésion rénale au moment même de la débâcle hémoglobinurique. Cette lacune a été comblée par l'étude d'un cas observé par MM. Dieulafoy et Vidal : « A l'autopsie d'une femme morte en pleine crise, les reins présentaient une couleur sépia très marquée dans toute la substance corticale. Au microscope, les glomérules étaient indemnes, les cellules troubles des tubes contournés et des branches montantes de Henle présentaient seules une infiltration hémoglobinique complète. »

Ces lésions rénales décrites au cours d'un accès d'hémoglobinurie jointes aux douleurs lombaires, à l'albuminurie que présentait notre malade, nous ont déterminé à rechercher quel pouvait être l'état des fonctions

du rein au moment de la crise. Nous avons étudié la perméabilité rénale par une des méthodes les plus exactes : la cryoscopie. Les résultats que nous avons obtenus nous ont paru, au premier abord, contradictoires. Il semblait naturel d'admettre qu'au moment des crises, l'élimination d'une grande quantité d'hémoglobine devait augmenter la concentration moléculaire de l'urine et abaisser, par conséquent, son point de congélation. Or, les recherches faites par MM. Morel et Boulud ont montré que l'urine, émise au moment des accès, avait un point de congélation beaucoup plus rapproché du 0 que celui de l'urine normale. Ces résultats, en apparence étranges, sont devenus tout naturels lorsque les dosages ont mis en évidence une diminution notable du taux des chlorures éliminés par les urines au moment des accès. Cette constatation n'a pas été sans nous surprendre.

En effet, la théorie de la sécrétion urinaire émise par Koranyi, théorie qui est actuellement presque généralement admise, peut être résumée de la façon suivante : au niveau du glomérule filtre une solution pure ou presque pure de chlorure de sodium, qui se concentre dans les canalicules, par résorption d'eau, et s'enrichit en matières extractives du sang par échange moléculaire, de telle façon que, pour chaque molécule venue du sang dans l'urine, une molécule de chlorure de sodium passe des canalicules dans le sang.

Si cette théorie était exacte pour notre malade, les glomérules restant intacts, comme l'a montré l'autopsie rapportée par M. Dieulafoy, rien ne devrait s'opposer à l'élimination du chlorure de sodium. Par contre,

les tubuli étant lésés, obstrués, les échanges qui normalement doivent s'opérer à ce niveau ne devraient plus se produire, c'est-à-dire qu'au lieu d'une diminution des chlorures, c'est une augmentation que nous aurions dû retrouver. Il y a là une anomalie qui s'expliquerait facilement si, à l'encontre de l'hypothèse de Koranyi, l'élimination des chlorures avait lieu non au niveau des glomérules, mais au niveau de l'épithélium qui tapisse les tubuli. Mais nous ne voulons pas entrer plus avant dans une discussion qui nous entraînerait trop loin et qui ne rentre pas dans le cadre de notre travail.

Il était plus intéressant de rechercher ce que devenait le sérum au moment des crises : l'examen cryoscopique et les dosages du chlorure de sodium ont montré que, tandis que le taux des chlorures s'abaissait dans l'urine, il s'élevait sensiblement dans le sérum au point d'atteindre le chiffre énorme et fort surprenant de 27 grammes. Le fait d'une semblable rétention de chlorure dans le sérum nous a paru intéressant, car il fait exception à la loi, récemment énoncée par MM. Achard et Lœper, du mécanisme régulateur de la composition du sang ; ces auteurs ont mis en évidence combien la composition du sang tend à se maintenir remarquablement fixe malgré les entrées et les sorties. Il semble qu'il existe un mécanisme régulateur grâce auquel la régulation du sang, quant au nombre des molécules et quant à leur nature, ne subit que des variations restreintes. En effet, les recherches cryoscopiques montrent que la concentration du sérum (c'est-à-dire le nombre de ses molécules), se rétablit très promptement lorsqu'on vient à les modifier artificiellement

par l'introduction de substances nouvelles. C'est ainsi que le sang se débarrasse, le plus rapidement possible, de toute substance étrangère qui vient à pénétrer dans la circulation, comme aussi de tout excès des substances normales. Il s'en débarrasse, non seulement par les émonctoires glandulaires, mais encore et à leur défaut en versant dans les tissus comme dans une sorte de réservoir, ces substances qui modifient qualitativement ou quantitativement sa composition.

Il ne semble pas que rien de semblable se soit produit chez notre malade. De même qu'au cours des néphrites l'épithélium rénal s'est montré imperméable au chlorure de sodium, cette imperméabilité a entraîné la rétention des chlorures, la chlorurémie. Mais la concentration moléculaire du sang devait demeurer fixe, le sérum sanguin n'admettant pas l'excès des molécules capables de modifier sa tension osmotique devait les rejeter avant que ces molécules chlorées aient atteint un chiffre aussi élevé que celui de 27 grammes par litre. Le mécanisme régulateur qu'on voit survenir normalement ne s'est donc pas produit dans notre cas. Les chlorures ne pouvant plus s'éliminer par le rein n'ont pas suivi les voies qui, normalement, permettent au sérum sanguin de conserver une concentration moléculaire à peu près fixe.

Tels sont les résultats que nous a fournis l'étude de la cryoscopie des urines et du sérum. Nous ne cherchons pas à les expliquer, nous ne pouvons que les constater : il se produit, au moment des crises, un phénomène qui arrête le filtre rénal, empêche l'élimination des chlorures, tout en laissant passer l'hémoglobine et,

d'autre part, le sel retenu dans le sang n'est pas rejeté dans les tissus, ce qui provoque une concentration moléculaire du sérum tout à fait anormale.

Ces faits nous poussent à admettre que le rein joue un certain rôle dans la production des accès d'hémoglobinurie que nous avons observés chez notre malade, sinon dans l'origine intime de la maladie. S'agit-il d'un simple processus congestif, d'une altération passagère du rein permettant l'élimination d'une certaine quantité d'hémoglobine ?

Ou bien notre malade présente-t-elle des lésions rénales permanentes provoquées par la syphilis et soumises à des exacerbations produites par l'influence nocive du refroidissement périphérique. Nous ne pouvons préciser. Mais il y a quelque chose de plus que l'état du rein ; il semble que l'acte rénal, quel qu'il soit, serait impuissant à produire l'hémoglobinurie si la nutrition générale de notre malade n'avait pas été préalablement intéressée par la syphilis, si les globules rouges n'avaient déjà subi, par ce trouble nutritif, un amoindrissement de leur résistance.

---

## CONCLUSIONS

---

I. Les recherches que nous avons faites sur *un cas* d'hémoglobinurie paroxystique nous ont conduit aux résultats suivants :

1° Il n'y a pas dans le sérum sanguin, ni au moment des crises, ni dans leur intervalle, de substance hémolysante capable de dissoudre les globules rouges ;

2° Il n'y a pas dans le sérum, pendant les crises, de sensibilisatrice spéciale ;

3° Notre malade n'a pas présenté, au moment des crises, d'hémoglobinhémie appréciable : la dissolution de l'hémoglobine dans le sérum est un phénomène qui se produit *in vitro* ;

4° La cryoscopie et le dosage des urines ont montré qu'au moment des accès le taux des chlorures baisse considérablement ;

5° La cryoscopie et le dosage du sérum montrent qu'au moment des crises il se produit une rétention de chlorures dans le sérum ; le mécanisme de régulation de la composition du sérum semble altéré chez notre malade, le sérum ayant constamment une richesse moléculaire trop élevée.

II. De ces faits, nous croyons pouvoir déduire que, chez la malade soumise à notre observation, le rein joue un rôle très important dans la pathogénie des crises d'hémoglobinurie.

VU :

*Le Président de la Thèse :*

VU :

J. COURMONT.

*Le Doyen,*

LORTET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 10 décembre 1904.

*Le Recteur, Président du Conseil de l'Université*

G. COMPAYRÉ.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- 1 ACHARD. — Sur le mécanisme régulateur du sang et ses variations pathologiques. *C. R. Société de biologie*, 30 mars 1901, p. 382.
- 2 ACHARD. — Même sujet. *Presse médicale*, 11 sept. 1901, p. 133.
- 3 ACHARD et LOEPER. — Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides. *C. R. Société de biologie*, 23 mars 1901, p. 346.
- 4 AFANASSIEF. — Über Icterus und Haemoglobinurie hervorgerufen durch Toluylendiamin und andere blutkörperchen zerstörende Agenten. *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1883, p. 281.
- 5 ANDRÉ. — Sérums hémolytiques. Injection de sérums hémolytiques dans les anémies. *Th. Lyon*, 1903-1904.
- 6 APORTI. — Dell' emoglobinuria artificiale e delle alterazioni del rene nelle iniezioni sperimentali d'urea. *Morgagni Milano*, 1901, XLIII, p. 201.
- 7 ARNOULD. — Deux cas d'hémoglobinurie paroxystique et un cas d'urobilinurie paroxystique. *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, 1901, p. 100.
- 8 ASCARELLI. — Un caso di emoglobinuria da chinina. *Società Lancesiani degli ospedali di Roma*, juillet 1900.
- 9 ASCOLI. — Über die Bildungstætte der Lysine. *Munchener medicinische Wochenschrift*, 1901.
- 10 ASCOLI. — Über die Bildungstætte der Lysine. *Estrat della clinica medica*, 1902, n° 1.

- 11 AZALBERT. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Th. Paris*, 1891-1892.
- 12 BABES. — Hémoglobinurie bactérienne du bœuf. *C. R. Acad. des sciences*, 1888, 1890, 1892.
- 13 BACALOGU. — Granulie et hémoglobinurie. *Bull. Soc. anatomie*. Paris, 7 mai 1897.
- 14 BARBIER. — Hémoglobinurie et infections. *Gazette hebdom.*, 1895.
- 15 BARD. — Du diagnostic par l'hémolyse de la nature cancéreuse des pleurésies et des péritonites hémorragiques. *C. R. Soc. biologie*, 16 février 1901.
- 16 BARRION. — De l'hémoglobinurie essentielle paroxystique. *Th. Paris*, 1884-1885.
- 17 BARTON. — Paroxysmal methaemoglobinuria. *British med. Journal*. London, 1889.
- 18 BASTIANELLI. — Hémoglobinurie consécutive à la marche et ses rapports avec l'albuminurie fonctionnelle. *Centralblatt für klin. Medizin*, 1889.
- 19 BECART. — Considérations sur l'hémoglobinurie et les hémoglobinuries brightiques. *Th. Paris*, 1894-1895.
- 20 BEREDSKA. — Les antihémolysines naturelles. *Ann. Instit. Pasteur*, 1901, p. 785.
- 21 BLANC. — Contribution à l'étude de l'hémoglobinurie paroxystique essentielle. *Th. Paris*, 1895-1896.
- 22 BOAS. — *Deutsch Archiv. für klin. Medizin*. Leipzig, 1882.
- 23 BOISSON. — La fièvre paludéenne bilieuse hémoglobinurique. *Revue de médecine*, 10 mai 1896.
- 24 BORDET. — Agglutination et dissolution des globules rouges. *Ann. Instit. Pasteur*, 1898.
- 25 BOUCHARD. — Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales. *C. R. Acad. des sciences*, 22-29 mars 1886.
- 26 BOURSIER. — Gravelle oxalique et hémoglobinurie paroxystique. *Annales maladies des organes génit. urinaires*, 1892.
- 27 BRANDT. — Contribution à l'étude clinique de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Th. Paris*, 1894-1895.

- 28 BRAULT. — Art. Hémoglobinurie. *Traité de médecine Bouchard-Brissaud*, t. V, p. 462.
- 29 BREJON. — Du diagnostic différentiel de l'hématurie et de l'hémoglobinurie principalement dans quelques maladies épidémiques des pays chauds. *Th. Paris*, 1881-1882.
- 30 BUCQUOY. — Discussions sur l'hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd. hôpitaux de Paris*, 1888.
- 31 CABANNES. — Voir Sabrazès.
- 32 CADÉAC. — Pathologie interne des animaux domestiques, 1899.
- 33 CADIOT. — Études de pathologie et de clinique. Paris, Asselin, 1899, p. 308.
- 34 CAMUS (J.) et PAGNIEZ. — Action globulicide de certaines urines. *C. R. Soc. de biologie*, 20 oct., 17 nov., 1900.
- 35 CAMUS (J.) et PAGNIEZ. — *Bull. Soc. méd. hôpitaux. Paris*, 26 avril 1901.
- 36 CAMUS (J.) et PAGNIEZ. — *Journal de physiol. et path. gén.*, juillet 1901.
- 37 CAMUS (J.) et PAGNIEZ. — Hémoglobinurie d'origine musculaire. *C. R. Acad. des sciences*, 11 août, 24 nov. 1902.
- 38 CAMUS (J.). — Les hémoglobinuries. *Th. Paris*, 1902-1903.
- 39 CANTACUZÈNE. — Sérum hémolytique et globules rouges. *Ann. Instit. Pasteur*, 1900, p. 378.
- 40 CARREAU. — Methémoglobinurie quinique. Pointe-à-Pitre, 1891.
- 41 CAUVET. — Examen de l'urine d'un arabe atteint d'hématurie intermittente. *Arch. de médecine navale*, 1876.
- 42 CHAGNAUD et THÉZÉE. — *Arch. méd. Angers*, mars 1897.
- 43 CHANEL. — Recherches sur la résistance des hématies. *Th. Lyon*, 1880.
- 44 CHARRIN. — Art. hémoglobinurie in *Traité de pathol. gén. Bouchard*, t. V.
- 45 CHAUFFARD. — Rôle du système nerveux dans la production de l'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *Bull. Soc. méd. hôpitaux*, 1895.
- 46 CHERON. — Les hémoglobinuries. *Gaz. hôpitaux*, 10 mai 1890.

- 47 CHIARUTTINI. — Contributo alla pathogenese della emoglobi-  
nuria parossitica. *Archiv. per la sc. medic. Torino*, 1900,  
XXIV, p. 77.
- 48 CHVOSTECK. — Uber Wesen der paroxysmalen Haemoglobi-  
nurie. Leipzig u. Wien, 1894.
- 49 CLÉMENT. — Observation d'hémoglobinurie intermittente.  
*Lyon médical*, 1880, XXXIV, p. 81.
- 50 COMBY. — *Médecine infantile*, 1895.
- 51 COURMONT (J.). — Conférence de l'Antiquaille, 15 nov. 1904.
- 52 COURTOIS-SUFFIT. — Hémoglobinurie paroxystique chez un  
hérédo-syphilitique. *Médecine moderne*, 2 mars 1895.
- 53 COURTOIS-SUFFIT. — Art. hémoglobinurie in *Traité de médecine*  
*Debove et Achard*, p. 914.
- 54 CUFFER et REGNARD. — Action des matières extractives de  
l'urine. *Bull. Soc. biologie*, 24 mars 1877.
- 55 DALCHE. — Empoisonnement par l'acide pyrogallique. Hémo-  
globinurie toxique. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*,  
21 mai 1896.
- 56 DANLOS. — Art. Urines du *Dictionn. Jaccoud*.
- 57 DEFER. — *C. R. et mém. Soc. biologie*, 1849.
- 58 DELABROSSE. — De l'hémoglobinurie. *Th. Paris*, 1889-1890.
- 59 DICKINSON. — Hémoglobinuria from muscular exertion. *Clin.*  
*Soc. London*, 1894.
- 60 DIEULAFOY. — *Traité pathol. int.*, t. III, p. 261. Masson, Paris.
- 61 DONATH. — Beitrage zur Lehre von der paroxysmalen  
Kälthaemoglobinurie. *Zeitsch. für klin. Med.*, LII, 1 et 2,  
1904.
- 62 DREYFUS-BRISAC. — De l'hémoglobinurie paroxystique ou a  
frigore. *Gaz. hebdom.*, 1881, p. 246.
- 63 DU CAZAL. — Observation d'hémoglobinurie a frigore. *Bull.*  
*Soc. méd. hôpitaux Paris*, 1881.
- 64 EHRLICH. — Uber paroxysmale Haemoglobinurie. *Deutsche*  
*medizin. Wochenschrift*, 1881, n° 16, p. 225.
- 65 EHRLICH et MORGENROTH. — Uber Haemolysinen. *Berlin.*  
*klin. Wochenschrift*, 1899, n° 1 ; 1901, n° 21.

- 66 EITNER. — Mehrere Faelle von Haemoglobinurie hervorgerufen durch Einathmen von arsenick. Wasserstoffgas. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1880, Bd. VII.
- 67 FAUQUET. — Voir Sabrazès.
- 68 FLEISCHER. — Uber eine neue Form von Haemoglobinurie beim Menschen. *Berlin. klin. Wochenschrift*, XVII, p. 691, 1881.
- 69 FRIEDBERGER et FROHNER. — *Pathol. et thèr. des animaux domestiques*. Trad. de Cadiot et Riess, Paris, Asselin.
- 70 GARNIER. — Voir Siredey.
- 71 GENGOU. — Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine dans les sérums normaux. *Annales Institut Pasteur*, 1901.
- 72 GERGÈRES. — *Gaz. méd. de Paris*, 1838.
- 73 GHKA. — Voir Hayem.
- 74 GILBERT et LEREBOULLET. — La forme rénale de l'ictère acholurique simple (albuminurie intermittente, albuminurie continue, hémoglobinurie paroxystique). *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 1901.
- 75 GIRAudeau. — De l'hémoglobinurie paroxystique. *Arch. gén. de méd.*, 1889, p. 314.
- 76 GREENHOW. — *Edimbourg med. Journal*, 1868, p. 13.
- 77 GULL. — Case of intermittent Haematuria. *Guy's Hospital R. London*, 1886, XV, 381.
- 78 HAMBERGER. — Zur Casuistick der Haemoglobinurie. *Zeitsch. für klin. Medizin*, LIII, 1900.
- 79 HAMBURGER. — Sur la résistance des globules à l'état normal et à l'état pathologique. In *XIII<sup>e</sup> Congrès internat. de méd. Res. d. Rapp. Paris*, 1900. Section d'anatomie pathol.
- 80 HARLEY. — On intermittent haematuria with remarks upon its Pathology and Treatment. *Med. and Chir. Transactions*, 1865, vol. LXVIII, 161, 173.
- 81 HASSAL. — On intermittent of winter Haematuria. *Lancet*, 1865.
- 82 HAWKE. — Two cases of haemoglobinuria in horses. *J. Comp. Path. and Ther. Edinb. and London*, 1889.
- 83 HAYEM. — Discussion sur l'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 10 fév. 1888, p. 129, 1889.

- 84 HAYEM. — *Gaz. hebdom.*, Paris, 1889.
- 85 HAYEM. — Du sang. Masson, Paris, 1889.
- 86 HAYEM. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Gaz. hôp.* Paris, 1895, 930-949.
- 87 HAYEM. — *Leçons sur les maladies du sang.* Paris, 1900, p. 622.
- 88 HAYEM et GHICA. — Ictère méthémoglobinurique. Empoisonnement par une substance méthémoglobinisante de nature indéterminée. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 23 juillet 1897.
- 89 HEARSEY. — *British M. Journal London*, 1901, I, 204-205.
- 90 HELLENS. — Voir Krogius.
- 91 HÉNOQUE. — Art. Hémoglobinurie. *Dict. encyclopédique sc. méd.*
- 92 HÉNOQUE. — Hémoglobinurie paroxystique. *Bull. Soc. biologie*, 1887.
- 93 HENROT. — Hémoglobinurie. *Union méd. Nord-Est*, 1885.
- 94 JOBELOT. — Au sujet de l'hémoglobinurie. *Rec. méd. vétér.* Paris, 1900, p. 151 et 287.
- 95 JOLLES. — Über das Auftreten eines eigenthumlich veränderten Blutfarbstoffes im Harne bei paroxysmale Haemoglobinurie. *Wien. klin. Rundschau*, 1900, XIV, p. 529-530.
- 96 KOBER. — Haemoglobinurie bei Stieltorsion eines Ovarialcysts. *Centralblatt f. Gynæk.*, 1901.
- 97 KOBER. — Über sulfonal Vergiftung. *Centralbl. für klin. Med.* Bd. XIII, 1892.
- 98 KOBLER. — Beiträge zur Kenntniss der paroxysmalen Haemoglobinurie. *Zeitsch. f. klin. Med.* Berlin, 1887, XIII, p. 163-173.
- 99 KOCH. — Über Schwartzwasserfieber. *Zeitsch. für Hygiene*, XXX, 1899.
- 100 KROGIUS et HELLENS. — Hématozoaires de l'hémoglobinurie du bœuf. *Archiv. méd. expériment.* Paris, 1894.
- 101 KRUKENBERG. — Ein Fall von Haemoglobinaemie und Haemoglobinurie nach intrauteriner Carbolanwendung. *Zeitsch. für Geburtshülfe u. Gynækologie*, Bd. XXI, 1891.

- 102 KUSSNER. — Uber paroxysmale Haemoglobinurie. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1879, n° 37.
- 103 LABADIE-LAGRAVE. — *Maladies du sang*. Bataille, Paris, 1893.
- 104 LABADIE-LAGRAVE. — Les hémoglobinuries. Revue générale. *Union médicale*, 1895.
- 105 LASSAR et NASSAROF. — *Virchows Archiv*. Bd. XXIC et XXC.
- 106 LAUNOIS. — Alexine et sensibilisatrice dans le sérum sanguin. *C. R. Soc. biologie*, Paris, 1902.
- 107 LEE. — Hematuria Suggestion. *Clin. Chicago*, 1900, VII, p. 44.
- 108 LEGENDRE. — Hémoglobinurie paroxystique chez une hérédosyphilitique. *Journal des praticiens*, 1901, XV, p. 92.
- 109 LÉPINE. — Hémoglobinurie paroxystique. *Recue mensuelle de méd. et chir.*, 1880-1881.
- 110 LÉPINE. — Note additionnelle. *Traité des maladies des reins*. Bartels 1884.
- 111 LÉPINE. — Discussion sur l'hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, 24 février 1888.
- 112 LEREBoullet. — Les cirrhoses biliaires. *Th. Paris*, 1900-1901.
- 113 LESAGE. — De l'influence de quelques conditions physiologiques sur la résistance globulaire. *C. R. Soc. biologie*, Paris, 1900.
- 114 LESNÉ et RAVAUT. — Des rapports que présentent entre elles l'hémoglobinurie, la chlorurie et l'urobilinurie secondaires à l'hématolyse expérimentale. *C. R. Soc. biologie*, 14 déc. 1901.
- 115 LEVADITI. — Influence de l'anticytase sur le sort des animaux qui reçoivent des hémolysines spécifiques. *C. R. Soc. biologie*, 14 déc. 1901.
- 116 LEVADITI. — *Presse médicale*, 1900, p. 339.
- 117 LEVADITI. — Sur les hémolysines cellulaires. *Ann. Instit. Pasteur*, 1903, p. 200.
- 118 LICHTHEIM. — Uber periodische Haemoglobinurie. *Samml. klinischer Vorträge von Volkmann*. Leipzig, 1878.
- 119 LION. — Hémoglobinurie infectieuse. *C. R. Soc. biologie*, 1894.

- 120 LOEPER. -- Mécanisme régulateur de la composition du sang.  
*Th. Paris*, 1902-1903.
- 121 LOUMEAU et PEYTOUREAU. — Sur un cas d'hémoglobinurie  
paroxystique ou a frigore. *Progrès médical*, 1<sup>er</sup> juin 1895.
- 122 LUCET. — De la congestion musculaire hémoglobinurique chez  
le cheval. *Rev. de méd. vétér*, 1889.
- 123 LUCET. — Hémoglobinurie paroxystique a frigore chez le  
cheval. *Rev. de méd. vétér*, 1893, 1894, 1899.
- 124 MACKENSIE. — On paroxysmal hæmoglobinuria. *The Lancet*  
*London*, 1879-1884.
- 125 MADER. — Haemoglobinurie durch Kältewirkung anfallsweise  
hervorgerufen. *Zeitschrift für Heilkunde*. Wien u. Leipzig,  
1900, p. 341-342.
- 126 MAHEU. — Voir Simon.
- 127 MARCANO. — Voir Vaquez.
- 128 MARCHOUX. — Étiologie et prophylaxie de l'accès hémoglobi-  
nurique. *XIII<sup>e</sup> Congrès international méd.*, 1900. Sect.  
méd. et chirurg. militaires.
- 129 MARTINI. — Ricerche cliniche sopra un caso di emoglobinuria  
parossitica. *Riforma med. Palermo*, 1900, XIV, p. 482,  
495, 507.
- 130 MATTIROLO et TEDESCHI. — Klinische und experimentelle  
Untersuchungen über zwei Fälle von paroxysmalen Haemo-  
globinurie. *Wien méd. Wochenschrift*, 6, 13, 27 février ;  
5, 12, 19, 26 mars 1904.
- 131 MESNET. — De l'hémoglobinurie a frigore. *Arch. gén. méd.*  
mai 1881.
- 132 METCHINKOFF. -- Sur l'hématolysine humaine. *Bull. Acad.*  
*méd. Paris*, 1900, XLIII, p. 598-603.
- 133 MICHAELIS. — Über eine neue form der Haemoglobinurie.  
*Deutsche med. Wochenschrift*, 1901, p. 51.
- 134 MILLARD. — Discussion sur l'hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd.*  
*hóp. Paris*, 1888.
- 135 MORGENROTH. — Voir Ehrlich.

- 136 MURRI. — Della emoglobinuria da freddo. *Ricist. clin. di Bologna*, 1879-1885.
- 137 MURRI. — Della emoglobinuria da freddo. *Archiv. ital. de biologie*, XXVIII, p. 377.
- 138 MULS. — Hémoglobinurie paroxystique essentielle. *Policlin. Bruxelles*, 1901, X, p. 169-172.
- 139 NASSAROF. — Voir Lassar.
- 140 NAUNYN. — Hématurie dans l'empoisonnement par l'acide chlorhydrique. *Dubois Reymonds Archiv.*, 1868.
- 141 NEISSER. — Kliniches und experimentelles zur Wirkung der Pyrogallolsäure. *Deutsche Zeitsch. f. Méd.*, Bd. I, 1880.
- 142 PAGNIEZ. — Actions exercées sur les globules rouges par quelques liquides normaux et pathologiques de l'organisme. *Th. Paris*, 1901-1902.
- 143 PAILLOZ. — Considérations sur la fièvre paludéenne à forme bilieuse hémoglobinurique. *Arch. de méd. et pharmacie militaire*, sept. 1901.
- 144 PAVY. — On paroxysmal Haematuria. *The Lancet*, 1865, II, p. 33.
- 145 PONFICK. — *Virchows Archiv.*, 1876 et 1882.
- 146 PONFICK. — Über Haemoglobinaemie und ihre Folgen. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1883.
- 147 POTAIN. — Un cas d'hémoglobinurie. *Gaz. hôp.* 1891.
- 148 RAMLOT. — Revue critique de la pathogénie de l'hémoglobinurie. *Recue mensuelle de médecine et de chirurgie*, 1880.
- 149 RAYER. — *Traité des maladies des reins*, 1841.
- 150 RENDU. — Discussion sur l'hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, mai 1888.
- 151 DE RENZI. — Caso clinico di emoglobinuria. *Morgagni Milano*, 1890.
- 152 ROBIN. — De l'hémoglobinurie, pathogénie et traitement. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1888.
- 153 ROBIN. — *Gaz. méd. des hôp. Paris*, 1888, p. 228-244.
- 154 ROBIN. — Discussion sur l'hémoglobinurie. *Bull. Soc. méd. hôp. Paris*, mai 1888.

- 155 RODET. — A propos d'un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Mém. Soc. méd. hôp., Lyon*, 1884-1885, XXIV, p. 23, 32.
- 156 RODET. — *Lyon médical*, 1884.
- 157 ROHRER. — Über einem Symptom der Haemoglobinurie Cyanos und Gangræn am ausseren Ohr. *Zeitschrift f. Ohren Wiesb.*, 1901.
- 158 ROSENBAACH. — Beitrag zur Lehre der period Haemoglobinurie. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1880, n° 10 et 11.
- 159 SABRAZÈS et CABANNES. — Physiologie pathologique de l'accès d'hémoglobinurie paroxystique a frigore. *C. R. Soc. biologie*, 30 oct. 1897.
- 160 SABRAZÈS et FAUQUET. — Action de l'urine sur les globules rouges. *C. R. Soc. biologie*, 1901, p. 273, 372, 463.
- 161 SALLE. — Discussion sur l'hémoglobinurie. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 1888.
- 162 SAUNDBY. — Case of continued Haemoglobinuria apparently hereditary. *Med. Times and gaz. London*, 1880, t. I, p. 476; 1882, t. I, p. 110.
- 163 SILVESTRINI. — Studi sperimentali sull emoglobinuria. *Rivist. di clin. med.* 5 mai, 30 juin 1900 et 1901.
- 164 SIMON et MAHEU. — *Société de pédiatrie*, 13 nov. 1901.
- 165 SIREDEY et GARNIER. — Sur un cas d'hémoglobinurie paroxystique. *Soc. méd. hôp. Paris*, 7 juin 1895.
- 166 SMITH. — *Centralblatt für Bacteriologie*, 1893.
- 167 SOCOR. — Hémoglobinurie paroxystique. *Bull. Soc. méd. hôp. et mat. de Jassy*, 1887.
- 168 STADELMANN. — *Arch. für experim. Path.*, XIV, 1881.
- 169 STEMPEL. — Die Haemoglobinurie. *Centralblatt für Grenzgebiete der Med. und Chirurgie*, 10 mars 1902, 3 avril 1902.
- 170 STORCH. — *Centralblatt für klinische Medicin*, Bd. XIII, 1892.
- 171 TAUTZK. — Die Beziehung der paroxysmalen Haemoglobinurie zu der Nieren. *Ungar med. Presse-Budapest*, 1901, VI, p. 283-290.
- 172 TEDESCHI. — Voir Mattiolo.

- 173 TORDEUS. — A propos d'un cas d'hémoglobinurie. *Clin. Bruxelles*, 1900, XIV, p. 529-535.
- 174 TROPEANO. — *Gaz. méd. Milano*, 1902, LXI, p. 101 à 103.
- 175 VAN ROSSEM. — Over paroxysmalen haemoglobinurie. *Amsterdam*, 1877.
- 176 VANT' HOFF. — Uber einem Fall paroxysmalen Haemoglobinurie. *Berlin. klin. Wochenschrift*, 1897.
- 177 VAQUEZ. — Sur la résistance des globules rouges. In *XIII<sup>e</sup> Congrès internat. de méd. Sect. anatomie pathol.* Paris, 1900.
- 178 VAQUEZ et MARCANO. — Altération de la résistance du sang dans l'hémoglobinurie paroxystique. *C. R. Soc. biologie*, janvier 1896.
- 179 VAQUEZ et MARCANO. — Même sujet. *Arch. méd. expérim.* janvier 1896.
- 180 VARIOT. — Hémoglobinurie paroxystique chez une petite fille de sept ans avec troubles vaso-moteurs cutanés très douloureux. *Journal de clin. et thérap. infantile*. Paris, 1894.
- 181 VEECK. — De l'hémoglobinurie paroxystique essentielle. *Th. Paris*, 1898-1899.
- 182 WIDAL. — Exposé des titres Agrégation. Paris, 1895.
- 183 VIOLA. — Ricerche ematologiche in uno caso d'emoglobinuria parossitica. *Policlinico*, octobre 1895.
- 184 VITALI. — L'azione della milza e del rene nella emoglobinuria e nelle emoglobinemia. *Ric. di clin. med.* 31 mars 1900.
- 185 VOERTH. — Ein Fall von Haemoglobinurie unter der Geburt beobachtet. *Archiv. für Gynækologie*. Berlin, 1881, XVII.
- 186 ZENI. — Sulla patogenesi dell'emoglobinuria al freddo. *Morgagni Napoli*, 1883, XXV, p. 497 ; 1884, XXVI, p. 248, 286, 489.



